

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

104619

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marie-Madeleine AUPHAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

SUR DEUX CAS D'ANÉMIE HYPOPLASTIQUE CONGÉNITALE

CHRONIQUE DE L'ENFANT

(dont un avec rechute après une rémission complète
d'une durée de cinq ans).

Président: Mr. J. CATHALA, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marie-Madeleine AUPHAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

SUR DEUX CAS D'ANÉMIE HYPOPLASTIQUE CONGÉNITALE

CHRONIQUE DE L'ENFANT

(dont un avec rechute après une rémission complète
d'une durée de cinq ans).

Président: Mr. J. CATHALA, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNGK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	GOSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof ^r à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		
Hygiène et médecine préventive		
» » (Prof ^r à titre personnel)		
Médecine du Travail		
Médecine légale		
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		
Parasitologie		
» (Prof ^r à titre personnel)		
Pathologie chirurgicale		
» » (Prof ^r à titre personnel)		
Pathologie exotique		
Pathologie expérimentale et comparée		
Pathologie médicale		
Pathologie respiratoire		
Pathologie et thérapeutique générales		
Pharmacologie		
» (Prof ^r à titre personnel)		
Physiologie		
» (Prof ^r à titre personnel)		
» »		
Physiologie et pathologie obstétricale		
Physique médicale		
» » (Prof ^r à titre personnel)		
Radiologie médicale		
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		
Thérapeutique		

MM.
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DEPARIS (M.)
 DESOILLE (H.)
 PIÉDELIEVRE (R.)
 FASQUELLE (R.)
 GALLIARD (H.)
 BRUMPT (L. C.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAURENCE (G.)
 LAVIER (G.)
 MERKLEN (F.-P.)
 MILLIEZ (P.)
 TURIAF (F.)
 BOUDIN (G.)
 CHEYMOL (J.)
 LÉVY (Mlle J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 PARROT (J.)
 LEPAGE (F.)
 DOGNON (A.)
 DJOURNO (A.)
 DESGREZ (H.)
 LÉGER (L.)
 CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CABROL (G.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.)	Ophtalmologie.	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique . . .	{ BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie . .	{ DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	{ VOURC'H (G.)	Parasitologie.	{ CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale . .	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYQUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports . . .	{ PLAS (F.)	Pathologie exotique . . .	{ SCHNEIDER (J.)
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)		{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.)
Dermato-Syphiligraphie. . .	{ DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale .	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf.
Electro-Radiologie	{ LEBDOUX-LEBARD (G.)		{ CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (O.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (R.), pr. s. ch.
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	Pathologie médicale. . . .	{ ROYER (P.) WOLFFFROMM (R.)
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) CORNET (A.)		
Hydrologie	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		
Hygiène.	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses . . .	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine légale.	{ ALBAHARY (G.)		
Médecine du travail.	{ LHERMITTE (F.)		
Neurologie.	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			

MM.		MM.	
Pédiatrie-Puériculture . . .	{	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
		Psychiatrie	PICHOT (P.)
		Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
		Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	{	Stomatologie	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
			GRELLET (M.)
Physiologie	{	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Physique médicale	{	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	{	Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
		Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
		Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
		Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
Clinique médicale	{	Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)	LAUNAY (G.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, l'Amiral Auphan et à ma Mère

en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance

A tous les miens.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Cathala,

Professeur de la chaire de clinique

des maladies des Enfants

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Chef de Service à l'Hôpital des Enfants Malades

Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a accueillie dans son service
avec une grande bienveillance
qui a toujours été pour moi un guide
incomparable tout au long de mes
études de Pédiatrie
et qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude.

Au Docteur Cl. Polonovski

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin assistant des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à la Clinique médicale des Enfants

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous tenons à l'en remercier ici, ainsi
que de l'aide bienveillante qu'il nous
a accordé tout au long de ce travail.

A mes Maîtres d'externat

- Monsieur le Professeur R. Gegos
Professeur de clinique des maladies cutanées
à l'Hôpital Saint Louis
- Monsieur le Professeur R. Laplane
Professeur agrégé de la clinique Pédiatrique
de l'Hôpital Trousseau
- Monsieur le Professeur agrégé S. Thieffry
- Monsieur le Professeur agrégé H. Brissaud
- Monsieur le Professeur agrégé M. Aussannaire
- Monsieur le Professeur agrégé R. Mande
- Monsieur le Professeur Etienne Bernard
Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
à l'Hôpital Laennec
- Monsieur le Docteur Ombredanne
- Monsieur le Docteur Robert Clément.

S O M M A I R E

- Introduction	page 1
- Chapitre I : Classification des anémies hypoblastiques et données historiques	3
- Chapitre II : Caractères cliniques et hématologiques de l'anémie hypoblastique congénitale chronique	10
- Chapitre III : Histoire clinique de nos deux cas	14
Premier cas	15
Deuxième cas	19
- Chapitre IV : Etude du myélogramme	24
Etude générale	25
Le myélogramme dans nos deux cas ..	28
- Chapitre V : Evolution et traitement	33
Evolution et traitement en général	34
L'évolution et les traitements appliqués pour nos deux cas	37
- Chapitre VI : Diagnostic	44
- Chapitre VII : Etiopathogénie	47
- Conclusions	52
- Bibliographie	

I N T R O D U C T I O N

Les anémies aplastiques et hypoplastiques de l'enfant ont fait l'objet de nombreux travaux et recherches dans la littérature mondiale ces dernières années.

Il nous a donc semblé intéressant de choisir comme sujet de thèse, les observations de deux enfants ayant une anémie hypoplastique bien particulière car elle atteint électivement la lignée rouge dans le sang périphérique comme dans la moëlle, les deux autres lignées blanches et plaquettaires restant indemnes. Cette anémie hypoplastique chronique et semble-t-il congénitale, porte à juste titre le nom d'anémie de Blackfan et Diamond, puisque ces deux auteurs ont donné les premiers la description de cette affection.

Au cours de ce travail, nous nous proposons d'abord de parler de la place qu'occupe l'anémie hypoplastique congénitale chronique parmi les anémies aplastiques de l'enfant. Après une revue historique des études faites, durant ces trente dernières années, sur cette anémie particulière, nous en exposerons les grands caractères cliniques, anamnестiques et hématologiques.

Nous parlerons ensuite de l'histoire clinique et évolutive de nos deux malades. Nous nous attarderons peu sur la première observation qui a été choisie surtout comme élément de comparaison tant elle est semblable aux cas décrits jusqu'à présent. La deuxième observation, au contraire retiendra toute notre attention.

Son évolution très particulière avec rechute après rémission complète d'une durée de cinq ans, son aggravation sous corticothérapie, son deuxième épisode récent de rémission spontanée en font une observation tout

à fait exceptionnelle, puisque nous n'en avons trouvé décrit aucun cas semblable dans la littérature.

Après avoir fait une étude du myélogramme et dit quelques mots du diagnostic différentiel, nous essayerons enfin, à la lumière de cette observation unique, d'éclairer un peu le problème étiopathogénique.

CHAPITRE I

CLASSIFICATION DES ANEMIES HYPOPLASTIQUES

et

DONNEES HISTORIQUES

Dans les essais de classification plus ou moins confus et satisfaisants qui ont été tentés, il est toujours fait une place à part à ces anémies érythrocytaires pures avec atteinte isolée de la moëlle portant seulement sur la lignée rouge, qui sont les formes de beaucoup les plus rares et les plus intéressantes des anémies hypoplastiques de l'enfant.

Les classifications des anémies aplastiques de l'enfant proposées par les auteurs sont en général basées sur le degré d'atteinte de la moëlle osseuse.

ABT aux Etats-Unis, SMITH et plus tard STAFFORD en Angleterre, DENYS et FRANCOIS à Lyon distinguent trois types d'anémie hypoplastique :

1 - des anémies avec atteinte globale des trois lignées de la moëlle, véritable pancytopenie ;

2 - des anémies avec atteinte prédominante de la lignée rouge, les deux autres lignées étant atteintes à un degré plus ou moins important ;

3 - des anémies avec atteinte de la seule lignée rouge, les plaquettes et les globules blancs étant en nombre normal dans la moëlle et dans le sang périphérique.

Mais ce mode de classification ne fait pas du tout intervenir l'étiologie. En fait, un même agent peut provoquer une anémie d'un quelconque des trois types.

ZAMAR et MARISTANY en Argentine ont repris récemment ce mode de classification d'après le degré d'atteinte de la moëlle ; mais surtout ils différencient avant tout les anémies secondaires des anémies primitives.

Ces auteurs distinguent deux grands types :

I - Anémies aplastiques et hypoplastiques totales avec atteinte des trois lignées, qui peuvent être soit secondaires, soit primitives :

a - atteintes secondaires :

- d'origine toxique, infectieuse, allergique, avec iso-immunisation post-transfusionnelle.

- au cours des leucoses, des réticulopathies, de la maladie d'Albers Schömberg.

b - atteintes primitives : comme

- l'anémie de Franconi,
- l'anémie familiale d'Estren et Dameshek,
- les anémies idiopathiques essentielles.

II - Anémies aplastiques et hypoplastiques érythrocytaires pures :

- a - secondaires et l'on retrouve ici les mêmes causes que pour les aplasies totales,
- b - primitives : c'est l'anémie hypoplastique congénitale chronique et c'est dans ce cadre que rentrent les deux cas cliniques qui font l'objet de ce travail.

ZAMAR et MARISTANY ont même voulu distinguer parmi ces anémies hypoplastiques congénitales trois types différents suivant les signes de régénération sanguine :

- 1 - Il n'y a aucun signe de régénération. Absence complète de réticulocytes. C'est l'anémie type Kaznelson-Baar.
- 2 - Les signes de régénération sont à peine ébauchés. Le taux de réticulocytes dans le sang n'est pas nul. C'est l'anémie type Blackfan-Diamond ou type Cathie.
- 3 - Les signes de régénération sont visibles et marqués. Réticulocytes sont augmentés ou normaux dans le sang. C'est l'anémie type Vogel, Erf et Rosenthal ou décrite encore par Hansen en Allemagne.

En fait cette division paraît bien arbitraire et les trois types susmentionnés semblent être les formes cliniques ou les stades évolutifs d'une même affection.

HISTORIQUE :

L'anémie hypoplastique congénitale chronique est une anémie très rare.

En 1958, on ne notait que 40 cas publiés en tout dans la littérature mondiale. Ce nombre ne s'est accru que de cinq ou six cas depuis cette époque.

FINKELSTEIN à Berlin, en 1911, avait déjà noté chez le nourrisson un cas d'atteinte isolée de la lignée rouge.

- Et ce n'est que bien plus tard que H.W. JOSEPHS, en 1936, aux Etats-Unis rapporte deux cas et surtout DIAMOND et BLACKFAN en 1938, publient quatre nouveaux cas et décrivent les grands caractères cliniques de cette anémie :

- 1 - anémie touchant la seule lignée rouge,
- 2 - anémie présente dès la naissance, mais n'apparaissant cliniquement que dans les premiers mois de la vie,
- 3 - il n'y a pas de variation dans la gravité de l'anémie et l'enfant ne peut vivre et se développer que grâce à des transfusions de sang.

- C'est aussi JOSEPHS et DIAMOND qui ont les premiers suggéré comme hypothèse étiologique l'existence d'un trouble du métabolisme d'une substance fondamentale essentiellement érythropoïétique.

Enfin, ce sont ces trois auteurs qui ont appelé cette anémie : anémie hypoplastique congénitale arégénérative, le terme "arégénératif" ayant déjà été souligné par VOGEL et ROSENTHAL un an avant, en 1937.

- RINVIK à Oslo, en 1941, rapporte lui aussi deux observations et pense que le trouble originel de l'hématopoïèse serait de cause "extra-médullaire".

- KOELBRY, en 1941, et RUBELL, en 1942, à Chicago publient chacun un cas. Le cas de RUBELL apparu à trois mois a guéri spontanément et complètement à l'âge de vingt-et-un mois. C'était le seul cas cité alors de guérison spontanée précoce.

- MOESCHLIN et RHOR, en 1943, en Allemagne, donnent le nom d'Erythroblastophtysie à cette anémie.

- SYDOW en Suède, en 1943, publie un nouveau cas dont l'évolution est spécialement intéressante. Anémie hypoplastique apparue à six mois. L'enfant reçoit seulement des transfusions. A dix-huit mois, il subit une splenectomie et son anémie alors se stabilise à un chiffre de 3 millions de globules rouges.

Un an après, à l'âge de deux ans et demi, rechute grave de l'anémie en dessous du million de globules. De nouveau des transfusions sont pratiquées et l'enfant guérit définitivement à l'âge de quatre ans. C'est le seul cas de rechute cité jusqu'à présent dans la littérature médicale.

- CATHIE en Angleterre, en 1950, rapporte cinq nouveaux cas, mais surtout apporte de nouvelles données venant éclaircir un peu le problème grâce à des cultures de moëlle.

C'est lui, en effet, qui a parlé le premier de troubles de maturation de la moëlle osseuse pour la seule lignée rouge. Il a trouvé que cette moëlle n'arrivait à produire ni des réticulocytes, ni des "normoblastes mûrs" et il appelle cette anémie "Erythrogenèse imparfaite".

- HANSEM, en 1951, à Stuttgart, à propos de trois nouveaux cas qu'il publie, est un des premiers, avec GASSER à Zurich, à parler de l'action bénéfique des corticostéroïdes dans le traitement de l'anémie hypoplastique congénitale qu'il intitule d'ailleurs "Erythroblastopénie essentielle chronique".

- LELONG et JOSEPH, en 1951, à Paris, publient un cas remarquablement étudié pendant plusieurs années et observent un arrêt de la maturation érythrocytaire dans la moëlle à un stade bien déterminé. Ils parlent d' "anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique".

- MARTONI et PALESI, en 1952, à Bologne, appellent cette maladie "anémie érythrodysgénétique".

- SMITH aux Etats-Unis, en 1953, au sein d'une étude fort intéressante sur les anémies non hémolytiques du nouveau-né et du nourrisson, fait une place à part à ce qu'il appelle l' "anémie pure de la série rouge". Il nous dit que cette anémie déjà décrite par JOSEPHS et BLACKFAN doit être considérée comme une anomalie congénitale au même titre qu'une autre malformation. Il s'agirait d'un vice de formation de l'érythroblaste durant les premières semaines de la vie foetale. Plus tard, en 1959, il reprendra une étude plus détaillée et approfondie de l'étiopathogénie de cette anémie.

- ALTAMNN et MILLER, en 1953, parlent les premiers d'un trouble du métabolisme du tryptophane dans les anémies hypoplastiques congénitales, car ils ont découvert dans les urines de ces malades une substance identifiée comme étant de l'acide anthranilique. Cette découverte n'a rien apporté au début sur le plan thérapeutique.

- KASS et SUNDAL, en 1953, traitent avec succès un cas par l'A.C.T.H. Ce traitement leur avait permis de réduire considérablement le nombre des transfusions.

- JEUNE et ses collaborateurs à Lyon, en 1954, font une étude détaillée et complète de l'anémie hypoplastique congénitale. Ils pensent que la conception d'une débilité congénitale reste fragile et cadre mal avec la curabilité de la maladie par les corticostéroïdes.

Ses collaborateurs, surtout DUHOUX, ont fait une étude spéciale du myélogramme dans les anémies hypoplastiques congénitales de l'enfant. Celui-ci établit que le trouble de la moëlle peut être ramené à deux types principaux :

- soit quantitatif, véritable érythroblastopénie,
- soit qualitatif avec arrêt de la maturation de l'érythrocyte à des stades divers de l'évolution cellulaire.

Il conclut en disant que le terme d' "anérythrocytose idiopathique chronique" permet peut-être de réunir sous la même appellation ces deux types.

- Jean BERNARD, à Paris, en 1954, à propos des six cas qu'il suit dans son service depuis onze ans fait une étude complète des signes cliniques et hématologiques de l'anémie hypoplastique du nourrisson ainsi que de son évolution, de l'étiopathogénie et du traitement.

Il fait de la réticulocytopenie un signe fondamental de la maladie.

- PEARSON aux Etats-Unis, en 1957, est le premier à parler de trouble enzymatique possible comme cause de cette anémie.

- TADA, en 1958, publie le premier cas connu d'anémie hypoplastique au Japon.

- HEIKKILA et PELTONEN, en 1959, publient un cas qui associait une anémie hypoplastique congénitale à une chondrodystrophie. Ils essaient de plus, comme thérapeutique, des transplantations de moëlle osseuse, mais sans aucun succès.

- FONTAN et ses collaborateurs, en 1959, en France, publient deux nouveaux cas qui sont d'un intérêt tout spécial pour l'étude de la moëlle et parlent à propos d'un de ces cas de la difficulté de distinguer cette anémie d'une leucose. En fait, les cellules de la moëlle qui avaient été prises pour des leucoblastes n'étaient autres que des érythrocytes anormaux de la lignée ferriprive.

CHAPITRE II

CARACTERES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES de L'ANEMIE HYPOPLASTIQUE CONGENITALE CHRONIQUE

Au terme de cette longue énumération, nous voudrions rappeler ici les grands caractères cliniques et hématologiques de l'anémie hypoplas-tique congénitale chronique :

- ou anémie pure de la lignée rouge,
- ou anémie arégénérative congénitale,
- ou érythrogénèse imparfaite,
- ou anérythropoïèse idiopathique chronique.

C'est une anémie qui apparaît durant les premiers mois de la vie, anémie profonde et grave, pure, isolée et chronique.

1 - L'anémie apparaît toujours durant les premiers mois de la vie, se manifestant seulement par une pâleur extrême vers l'âge de 2-3 mois, rarement plus de 6 mois. Souvent les parents signalent que l'enfant était déjà pâle à la naissance mais que la pâleur est allée en s'accroissant. Parfois, mais rarement, l'anémie n'est découverte qu'à l'âge d'un an ou plus, mais il s'agit alors d'un début plus apparent que réel, l'anémie étant restée pendant toute cette période à l'état latent et inapparent.

- Les filles sont touchées avec une plus grande fréquence que les garçons.

- La prématurité ou l'insuffisance de poids à la naissance est souvent notée dans les antécédents.

- Il n'y a pas de caractère familial et héréditaire, semble-t-il.

Dans tous les cas cités, les parents et collatéraux sont normaux et apparemment en bonne santé, sans anémie. Cependant, BURGERT a signalé en 1954 les deux premiers et seuls cas d'anémie hypoplastique chez deux frères.

2 - C'est une anémie profonde. Le plus souvent, les chiffres d'hématies trouvés au premier examen sont aux alentours de 1 million et parfois même en dessous.

C'est une anémie normocytaire et normochrome ou parfois légèrement hypochrome. Il n'y a aucune anomalie ni de forme, ni de taille des hématies.

Dans la plupart des cas cités, il y a seulement une augmentation du fer sérique.

3 - C'est une anémie isolée : il n'y a qu'une diminution importante des globules rouges dans le sang périphérique. Dans la moëlle seule, la lignée rouge est atteinte. Les globules blancs et les plaquettes sont en nombre normal et dans la moëlle et dans le sang périphérique. A remarquer seulement l'existence d'une éosinophilie modérée citée par plusieurs auteurs.

4 - Anémie sans aucun signe de régénération globulaire se traduisant non seulement par l'absence ou les altérations des érythroblastes dans la moëlle osseuse, mais surtout par la diminution considérable ou la disparition presque totale des réticulocytes dans le sang périphérique. Cette réticulocytopénie est un des signes fondamentaux de cette affection.

5 - Anémie pure : en dehors de la pâleur extrême et du léger souffle systolique traduisant l'anémie, l'examen clinique n'apporte rien et l'état général est satisfaisant.

La croissance en poids et en taille est normale. Il n'y a pas d'autre malformation associée, pas de tendance aux infections ou aux hémorragies. Il n'y a aucun signe clinique ou hématologique traduisant l'hémolyse.

Pas d'ictère. Le foie et la rate sont de volume normal. Il n'y a ni ganglion, ni purpura.

6 - Anémie chronique et grave : cette anémie arégénérative est irréductible et reste insensible aux divers agents hématopoïétiques habituels. L'enfant ne peut fabriquer lui-même ses propres globules rouges et il ne peut vivre que grâce à des transfusions répétées qui lui permettront d'attendre la stabilisation ou mieux la rémission spontanée qui peut, dans

les cas heureux, survenir à la puberté ou parfois plus tôt. Ces dernières années, l'emploi des corticostéroïdes a permis dans de nombreux cas de réduire considérablement le nombre des transfusions.

C'est en définitive la simplicité, la pureté de son expression qui caractérisent avant tout l'anémie hypoplastique congénitale type JOSEPHS-BLACKFAN-DIAMOND. Anémie profonde, réticulocytopénie, intégrité des leucocytes et des thrombocytes, évolution chronique et grave composent un tableau personnel qu'il n'est pas trop malaisé de reconnaître.

CHAPITRE III

HISTOIRE CLINIQUE DE NOS DEUX CAS

Les deux cas d'anémies hypoplastiques congénitales que nous publions dans cet ouvrage ont, tous les deux, été hospitalisés et actuellement suivis dans le service du Professeur CATHALA à la Clinique Médicale Infantile des Enfants Malades.

Le premier, celui de Brigitte, est tout à fait conforme aux cas précédemment cités ; le second, celui de Martine, diffère des cas connus jusqu'ici par deux points :

1 - Son évolution : il y a eu une rechute après une rémission complète de son anémie d'une durée de 5 ans 1/2, suivie d'un deuxième épisode récent de rémission spontanée, survenue après un an et demi de cette rechute grave.

2 - L'action des hormones cortico-surrénales, loin d'être bénéfique, fait chuter plus rapidement le nombre des globules rouges.

Premier cas :

Brigitte P... est née le 20 Juillet 1958, au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été normal, cependant il faut noter que l'enfant n'a pas crié tout de suite mais seulement après une minute de réanimation. Son poids de naissance était de 3 Kg 200. L'enfant a d'abord été nourrie au sein durant le premier mois, ensuite allaitement artificiel. Le nourrisson pousse normalement et son état général est excellent jusqu'à l'âge de 2 mois.

C'est alors qu'en fin septembre 1958, les parents s'aperçoivent que leur enfant est pâle. Ils vont voir alors leur médecin qui pratique une numération formule le 28 Septembre 1958 montrant une déglobulisation massive à 500.000 globules rouges et 12 % d'hémoglobine, tandis que le taux des globules blancs et des plaquettes est respectivement de 12.000 et de 205.000, donc sensiblement normal.

L'enfant est alors hospitalisée à l'hôpital de Bourges où l'on pratique des examens. L'enfant est du groupe B Rh +, la mère B Rh + et le

père A Rh -. Une ponction sternale pratiquée le 8 Décembre 1958 aurait montré un taux à 49 % de normoblastes, les autres séries étant en nombre normal. Nous parlerons plus loin de cette moëlle paradoxalement hyperplasique.

L'enfant est alors suivie régulièrement à l'hôpital de Bourges durant deux années jusqu'en Juillet 1960. Là, elle reçoit 45 transfusions de sang isogroupe, de 100 à 150 cc. Elle reçoit aussi à plusieurs reprises de la Vitamine B 12 et Fer, mais sans aucun succès. Un essai de Cortancyl avait aussi été tenté, mais pendant une durée très courte.

Grâce aux transfusions, son taux d'hémoglobine a oscillé entre 27 % et 60 %. Il chute parallèlement au nombre des globules rouges dès qu'on s'éloigne d'une transfusion.

C'est alors qu'à l'âge de 2 ans, l'enfant est adressée, le 18 Juillet 1960, au Professeur CATHALA, à la Clinique Médicale Infantile des Enfants Malades :

A son entrée dans le service, tout l'examen clinique est réduit à l'existence d'une pâleur de la peau et des muqueuses. Le foie et la rate sont de volume normal. Il n'y a pas de ganglions, pas de syndrome hémorragique. Le développement psychomoteur est tout à fait normal. L'enfant a une taille et un poids normaux pour son âge : à 2 ans, poids : 11 Kg 200 taille : 0 m 77. Il faut noter seulement l'existence d'un léger souffle systolique lorsque le taux des globules rouges devient trop bas.

La radiographie du thorax montre une image thoracique normale et l'absence d'image thymique. Les radiographies du squelette sont normales à l'exception de celle du fémur gauche qui traduit l'existence d'une luxation congénitale de la hanche due à une dysplasie fibreuse de sa tête fémorale. C'est la seule petite malformation que nous ayons eu à noter.

Dans les antécédents personnels, il faut remarquer plusieurs otites, et quelques épisodes diarrhéiques, mais l'enfant avait fait de nombreux séjours en collectivités.

Dans les antécédents familiaux : la mère est une ancienne tuberculeuse pulmonaire, mais guérie au moment de la naissance de Birgitte. Elle n'a reçu aucun médicament au cours de la grossesse.

Brigitte est la quatrième d'une fratrie. Elle a trois soeurs aînées en bonne santé et qui ont toutes les trois des numérations formules sanguines normales.

Examens de laboratoire avant mise en oeuvre de tout traitement :

- la première numération pratiquée le 18 Juillet 1960 montre 3.740.000 globules rouges, le taux d'hémoglobine est de 71 % et la valeur globulaire est de 0,95.

Ce taux relativement élevé d'hématies à l'entrée dans le service est tout à fait explicable, car en effet l'enfant avait reçu une transfusion peu de jours avant son hospitalisation.

Le taux des plaquettes est de 164.000, celui des globules blancs : 6.400, donc tout à fait normal l'un et l'autre. A noter seulement une éosinophilie marquée à 10 %.

- La réticulocytopénie est manifeste à 0,2 % traduisant donc le caractère arégénératif fondamental de cette anémie.

- Le myélogramme fait par ponction sternale montre :

. cellules blastiques indifférenciées	1 %	
. cellules de la série granulocytaire	60,5 %	
. cellules de la série lymphoïde	24 %	
. monocytes	5 %	
. plasmocytes	1 %	
. pro-érythroblastes	0,50 %	} 2 %
. érythroblastes basophiles	0,75 %	
. érythroblastes polychromatophiles	0,50 %	
. érythroblastes acidophiles	0,25 %	

- Mitoses 0, 25 %
- Noyaux nus 6 %
- Mégacaryocytes en nombre normal
- Réticulocytes médullaires 0,1 %

Donc, le myélogramme révèle le caractère arégénératif et aplastique de cette anémie qui touche donc électivement la lignée rouge qui est au taux très bas de 2 %, alors que les deux autres lignées sont indemnes.

Par ailleurs, les autres examens de laboratoire sont tout à fait normaux :

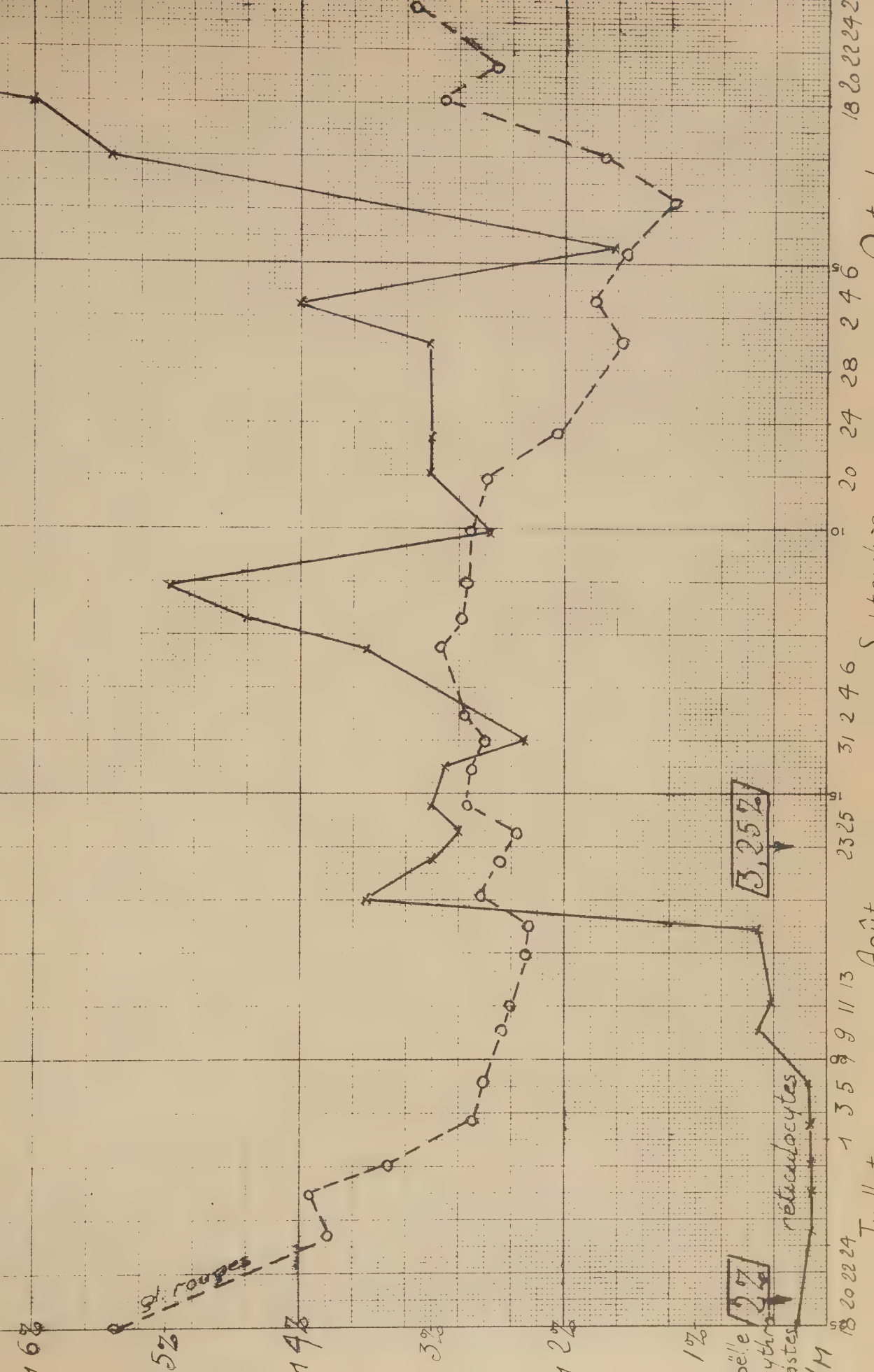
- résistance globulaire normale,
- hématoците : 26 %
- bilirubinémie : 9 mmg %
- le diamètre moyen des hématies est de 6 μ 49, donc légèrement inférieure à la normale,
- le volume corpusculaire de 88 μ^3 est normal
- la charge corpusculaire en hémoglobine est de 26, grs8
- la concentration en hémoglobine (pour 100 cc de globules rouges) est 30, grs 3.

Ces deux derniers examens sont légèrement inférieurs à la normale.

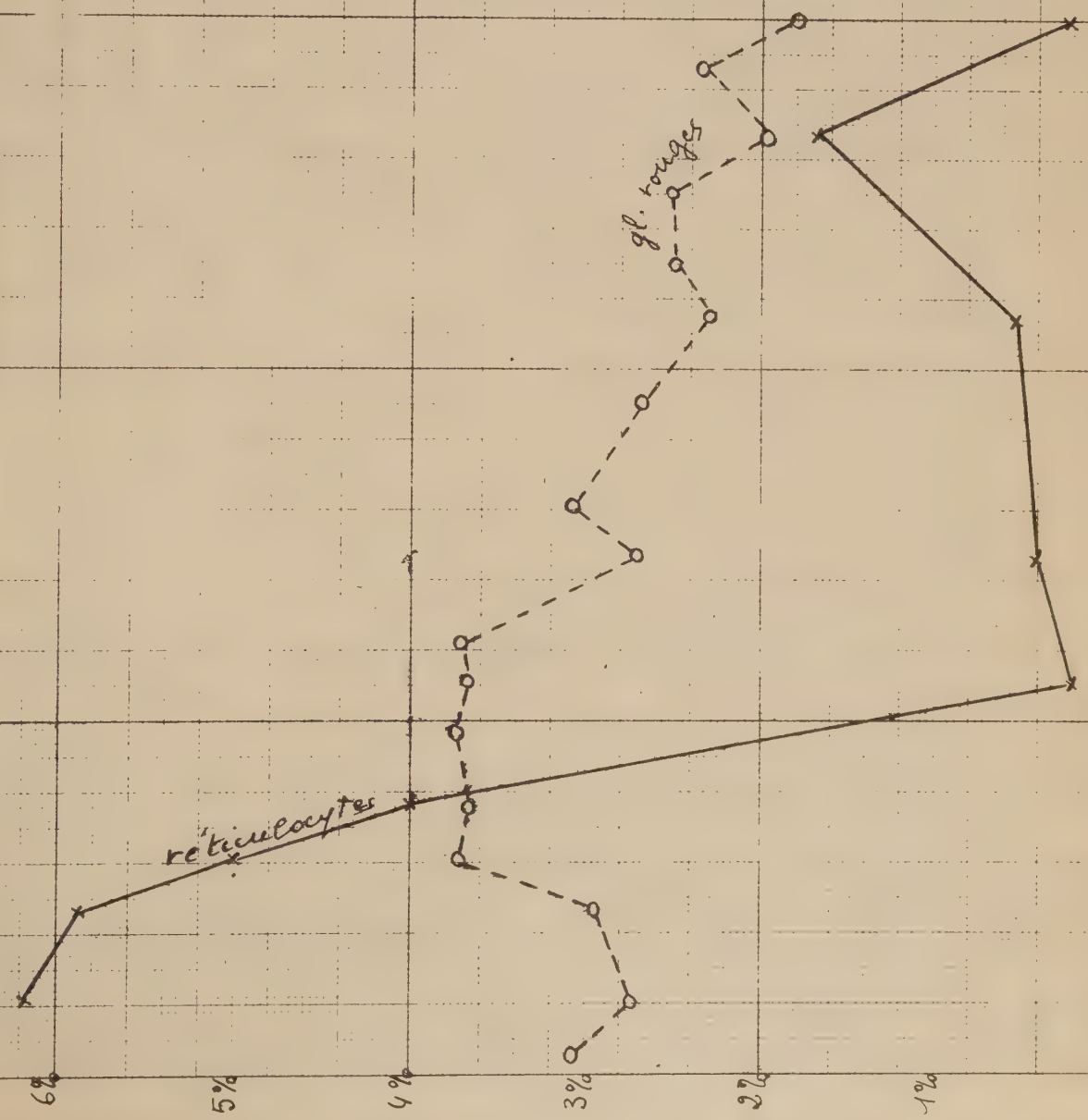
- la chromatographie des acides aminés urinaires est normale.

Devant cette anémie isolée, remontant aux premiers mois de la vie avec atteinte élective de la lignée rouge dans la moëlle et sans aucun signe de régénération, sans signe d'hémolyse et sans notion d'intoxication, le diagnostic d'anémie hypoplastique congénitale chronique est porté. Il a été alors entrepris différents traitements d'abord par les hormones corticostéroïdes et nous verrons dans les chapitres suivants et par les courbes l'évolution de l'anémie sous l'action de cette thérapeutique. Sans vouloir anticiper, nous pouvons dire que ces traitements ont permis d'espacer beaucoup les transfusions .

Brigitte P...



Stryadine $\frac{1}{2}$ amp. + U.T.P. $\frac{1}{2}$ ampoule



1960 12/26 1 3 5 7 9 11 13 15 17 23 25 27 29 1 3 5 7 9 11 19 21 23 25
 October November December

Deuxième cas :

Martine D... est née prématurément le 17 Mars 1954, au 8ème mois d'une grossesse normale. L'accouchement s'est passé normalement, l'enfant a crié tout de suite, mais elle ne pesait que 2 Kg 250. Il faut noter seulement que durant le premier mois de la grossesse, la soeur aînée de Martine a eu la rougeole.

L'enfant est la deuxième d'une fratrie de quatre. Son frère et ses deux soeurs sont bien portants.

L'enfant était tout à fait normale à la naissance et a fait un ic-tère physiologique qui a débuté au deuxième jour et a disparu en quatre à cinq jours. Elle a été nourrie à l'allaitement artificiel et à part une dermo-épidermite infectieuse à l'âge de 1 mois, elle a poussée sans histoire jusqu'en fin mai 1954.

C'est alors donc, lorsque l'enfant avait deux mois, que la mère s'aperçoit que sa fille, jusque là de coloration normalement rosée, devient rapidement très pâle en quelques jours.

1 - Premier épisode anémique : l'enfant est alors adressée à l'hôpital d'Etampes où l'on pratique une première numération (fin mai 1954) qui montre 1.650.000 globules rouges avec 50 % d'hémoglobine et une valeur globulaire à 1,6 avec anisocytose, poikilocytose et macrocytose.

C'est alors que l'enfant est amenée à l'hôpital des Enfants Malades, dans le service du Professeur DEBRE où l'on pratique aussitôt une ponction de moëlle sternale. Celle-ci montre un taux normal de granulocytes et de formations plaquettaires, mais une absence presque complète de normoblastes. Le taux des réticulocytes dans le sang est presque nul à 0,1 %.

Devant cette grande déglobulisation avec une moëlle électivement touchée dans la lignée rouge, on pense qu'il pourrait s'agir d'une anémie hypoplastique congénitale chronique. Martine reçoit alors de la vitamine B 12 en injection et plusieurs transfusions de sang isogroupe. Elle est restée deux mois à l'hôpital.

Lorsque la mère reprend sa fille en fin juillet 1954, elle est guérie. Ses globules rouges sont remontés à 3.800.000 et le taux d'hémoglobine à 78 %.

Par la suite, des numérations pratiquées le 12 Aout 1954 et le 30 Septembre 1954, ont montré un chiffre tout à fait normal de globules rouges à 4.600.000 et à 5.100.000.

2 - Grande période de rémission : de septembre 1954 à janvier 1960 ; c'est à dire durant une période de plus de 5 ans, l'enfant se porte bien, se développe normalement, reste bien colorée sans aucune thérapeutique. Elle fait seulement les maladies infectieuses banales de l'enfance : coqueluche, oreillons, varicelle, à l'âge de 4 ans une crise de dyspnée intitulée asthme mais qui ne s'est jamais reproduite.

3 - En janvier 1960, lorsque l'enfant est âgée de 5 ans 9 mois, elle fait un deuxième épisode anémique.

L'enfant qui venait de faire une varicelle en décembre 1959, se met à pâlir progressivement et à s'essouffler facilement. Les parents s'inquiètent, la montre à leur médecin qui fait pratiquer une numération le 2 Janvier 1960 qui montre une anémie normochrome à 2.100.000.

Martine reçoit alors 11 injections intra-musculaires de 1000 gammas de B 12. Une deuxième numération pratiquée à la fin du traitement le 13 janvier 1960 montre un chiffre encore plus bas de 1.400.000 de globules rouges.

L'enfant est alors adressée au Professeur CATHALA à l'hôpital des Enfants Malades. A son entrée dans le service le 14 Janvier 1960, le seul signe clinique qui nous frappe est la pâleur intense de l'enfant. Les conjonctives et les ongles sont complètement décolorés, la peau a une teinte cireuse. De plus, l'enfant est un peu abattue.

Il n'y a ni splénomégalie, ni gros foie, pas d'hémorragies cutanées ou externes, pas d'adénopathie. Les selles et les urines sont normalement colorées. La T.A. est normale et il faut noter seulement l'existence d'un léger souffle systolique.

La première numération pratiquée dans le service montre 1.540.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 26 % et une valeur globulaire de 0,83.

Par contre, le chiffre des globules blancs est de 9.200 avec 60 % de polynucléaires et 6 % d'éosino. et celui des plaquettes 190.000

La réticulocytose sanguine est presque nulle à 0,6 %. Il y a anisocytose, anisochromie et poikilocytose.

On pratique alors une première ponction de moëlle sternale le 16 Janvier 1960 qui montre :

• cellules de la série myélocytaire	59,5 %	
• cellules de la série lymphocytaire ...	9,5 %	
• cellules monocytes		} 12,75 %
• cellules plasmocytes		
• cellules histioplasmocytaires		
• pro-érythroblastes	1,25 %	} 15,75 %
• érythroblastes basophiles	4 %	
• érythroblastes acidophiles	10,5 %	
• noyaux nus	1,75 %	
• réticulocytes	0,75 %	
• nombreux mégacaryocytes		

Une deuxième ponction sternale pratiquée huit jours plus tard montrera de même une moëlle riche en cellules de la lignée myéloïde, lymphoïde et plaquettaire, mais par contre très pauvre en cellules de la lignée rouge, contrairement à la première fois.

• pro-érythroblastes	0,25 %	} 4 %
• érythroblastes basophiles	1 %	
• érythroblastes acidophiles	2,75 %	

Les autres examens complémentaires n'apportent rien en dehors d'une augmentation du fer sérique à 285 gammas.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Le taux de prothrombinémie est normal.

La résistance globulaire est normale.

La recherche de sang et de parasites dans les selles a été négative.

La bilirubinémie est à 8 mmg %.

L'étude immuno-hématologique a été négative.

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale.

L'enfant est du groupe AB Rh -, la mère A Rh + et le père B Rh +.

Les radiographies de l'ensemble du squelette ne montrent aucune image anormale. L'examen radiologique de l'estomac ne montre aucune malformation ni anomalie du transit. La radiographie du thorax ne révèle pas de gros thymus et l'urographie intra-veineuse est normale.

Une étude plus détaillée des hématies montre un diamètre moyen des hématies légèrement inférieur à la normale aux alentours de 7 μ , un volume corpusculaire de 93 μ s³, supérieur à la normale, mais surtout une charge corpusculaire en hémoglobine un peu basse à 18,9 grs et une concentration en hémoglobine pauvre de 20 grs pour 100 cc de globules.

L'étude des porphyrines pratiquée par le Docteur Gajdos a montré l'existence d'un trouble d'incorporation du fer dans la cellule rouge, mais sans apporter de notion utile pour la pathogénie de cette anémie.

De plus, l'enquête anamnestique familiale n'a montré aucun autre cas connu d'anémie dans la famille et les parents dont des deux côtés originaires du bassin parisien.

Il est à remarquer que notre attention a tout de suite été attirée par cette hypochromie peu importante mais manifeste et retrouvée à peu près constamment. Les anémies type Blackfan Diamond sont le plus souvent normochromes, mais il y a cependant quelques cas cités d'hypochromie légère.

Donc en résumé, nous nous trouvons devant une anémie importante, touchant électivement la lignée rouge dans la moëlle, isolée, sans signe d'hémolyse et sans signe de régénération médullaire, anémie survenant chez un enfant au développement staturo-pondéral tout à fait identique

à celui des enfants du même âge. Si ce n'était la pâleur, rien ne venait attirer l'attention sur cette petite fille gaie, jouant avec entrain et ne se plaignant de rien. Tout cet ensemble joint au fait de l'existence d'un épisode anémique semblable, mais très court à l'âge de 2 mois, nous a fait penser qu'il pourrait s'agir d'une rechute d'anémie hypoplastique congénitale chronique, malgré l'existence de cette hypochromie qui place une fois de plus notre observation en marge des autres.

Trouvant qu'il valait mieux qu'elle reprenne une vie familiale et scolaire normale, nous faisons sortir l'enfant du service le 17 mai 1961 après dix-sept mois d'hospitalisation, nous assurant que nous pourrions la suivre régulièrement par des numérations formules sanguines. A sa sortie de l'hôpital le taux de ses hématies est à 1.880.000 et celui de l'hémoglobine à 37 %. Durant deux mois chez elle, le chiffre des globules se maintient aux alentours de 1.800.000. Puis, contre toute espérance, brusquement, sans aucun traitement, à quatre mois de la dernière transfusion, au début du mois d'août 1961, on assiste à une remontée globulaire spectaculaire :

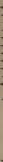
9 août 1961 : 3.420.000

15 septembre 1961 : 3.700.000

11 octobre 1961 : 4.300.000

L'enfant vient ainsi de réaliser sa deuxième guérison spontanée, sans aucune cause extérieure apparente, guérison rapide comme cela s'était passé la première fois.

Nous insisterons tout particulièrement dans les chapitres suivants sur notre deuxième observation jusqu'ici unique dans la littérature.

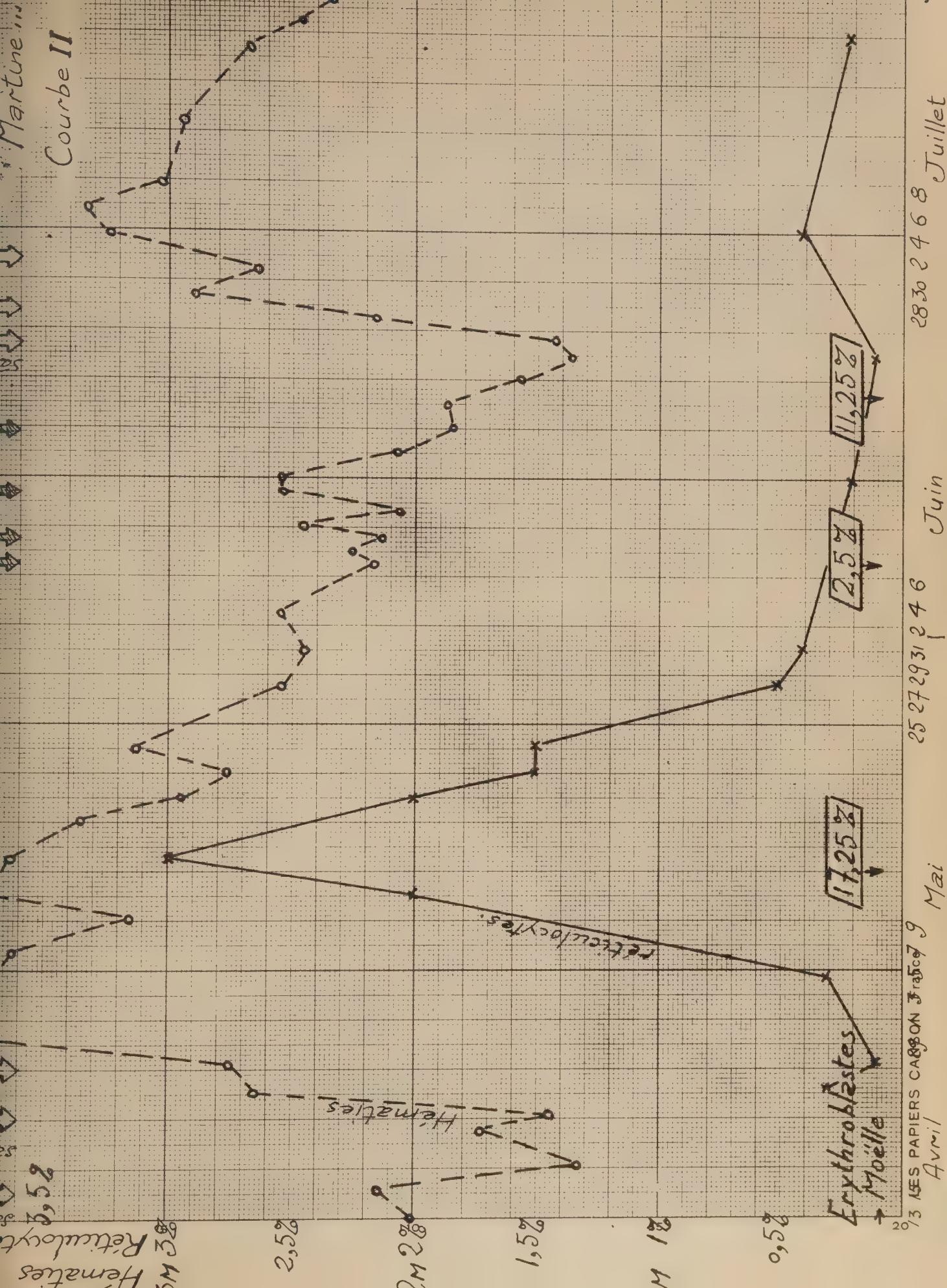


37500
↓

Hématies

118

3579
Avi.



Hemato-
reticulo-
sang

200cc
↓
sang

300cc
↓
sang

300cc
↓
sang

M 3%

25%

M 2%

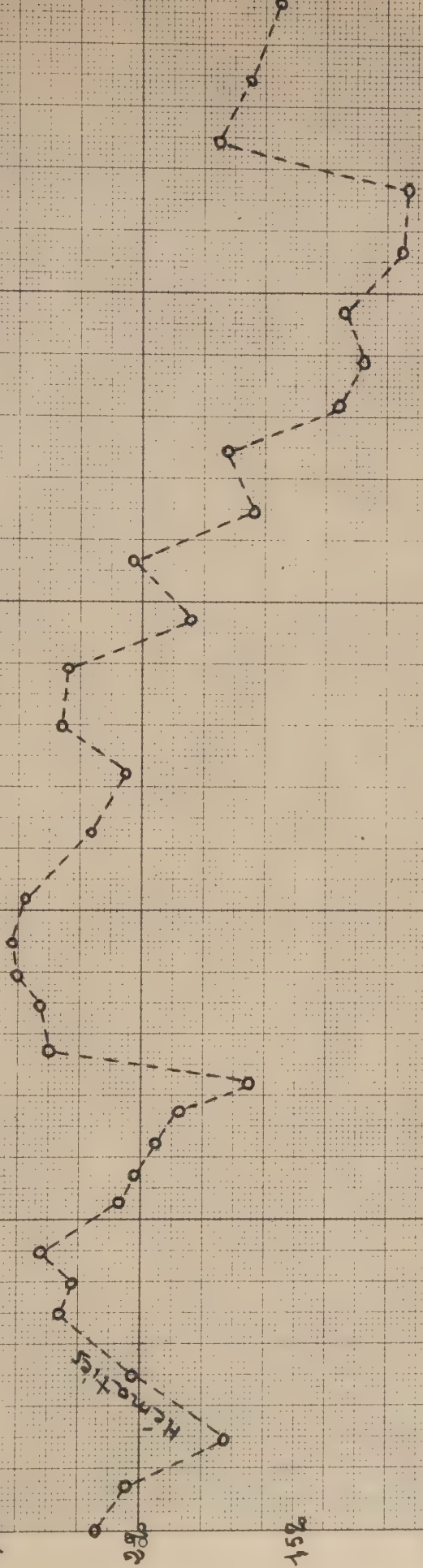
15%

M 1%

0.5%

Martine

Courbe III

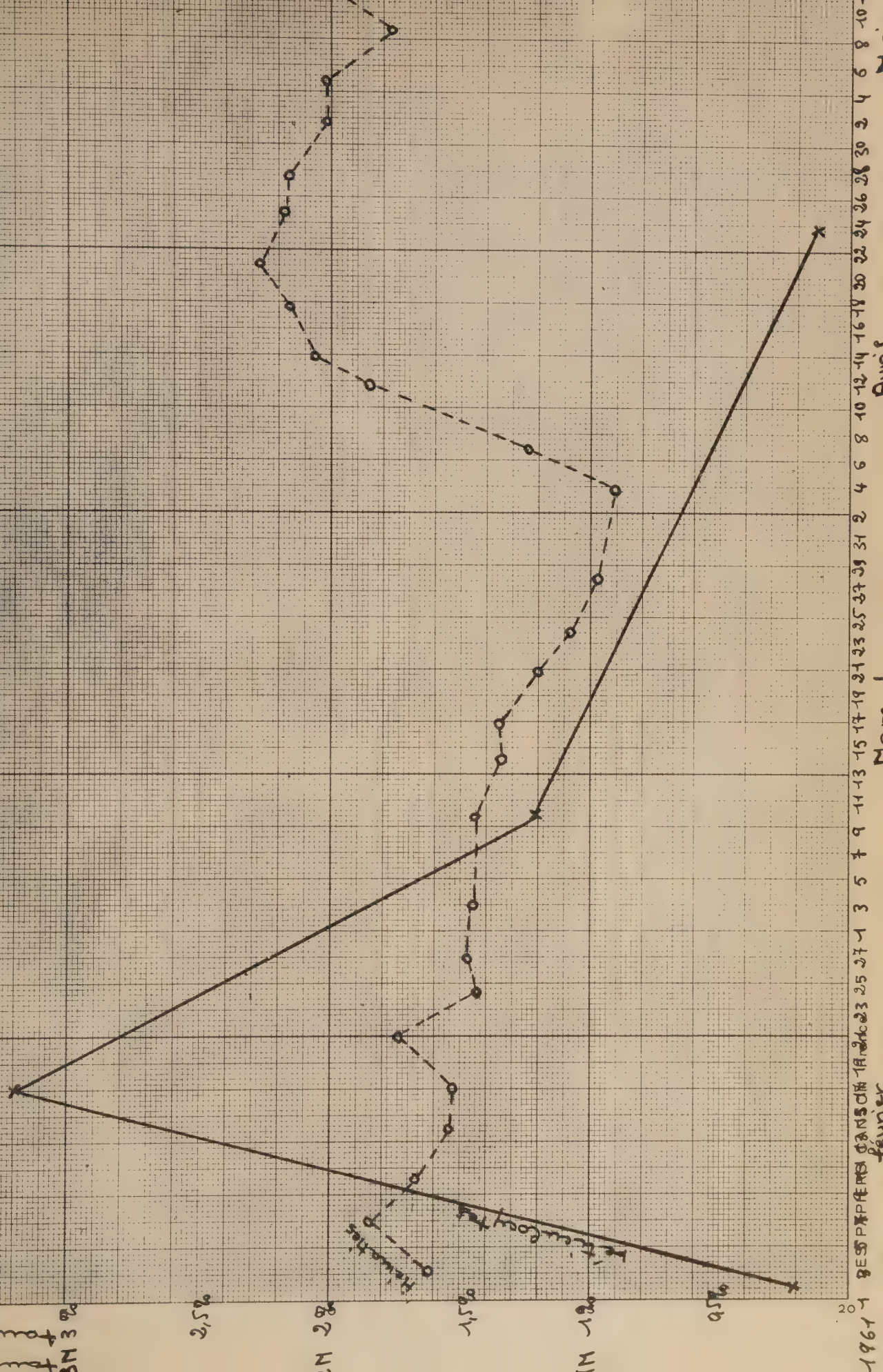


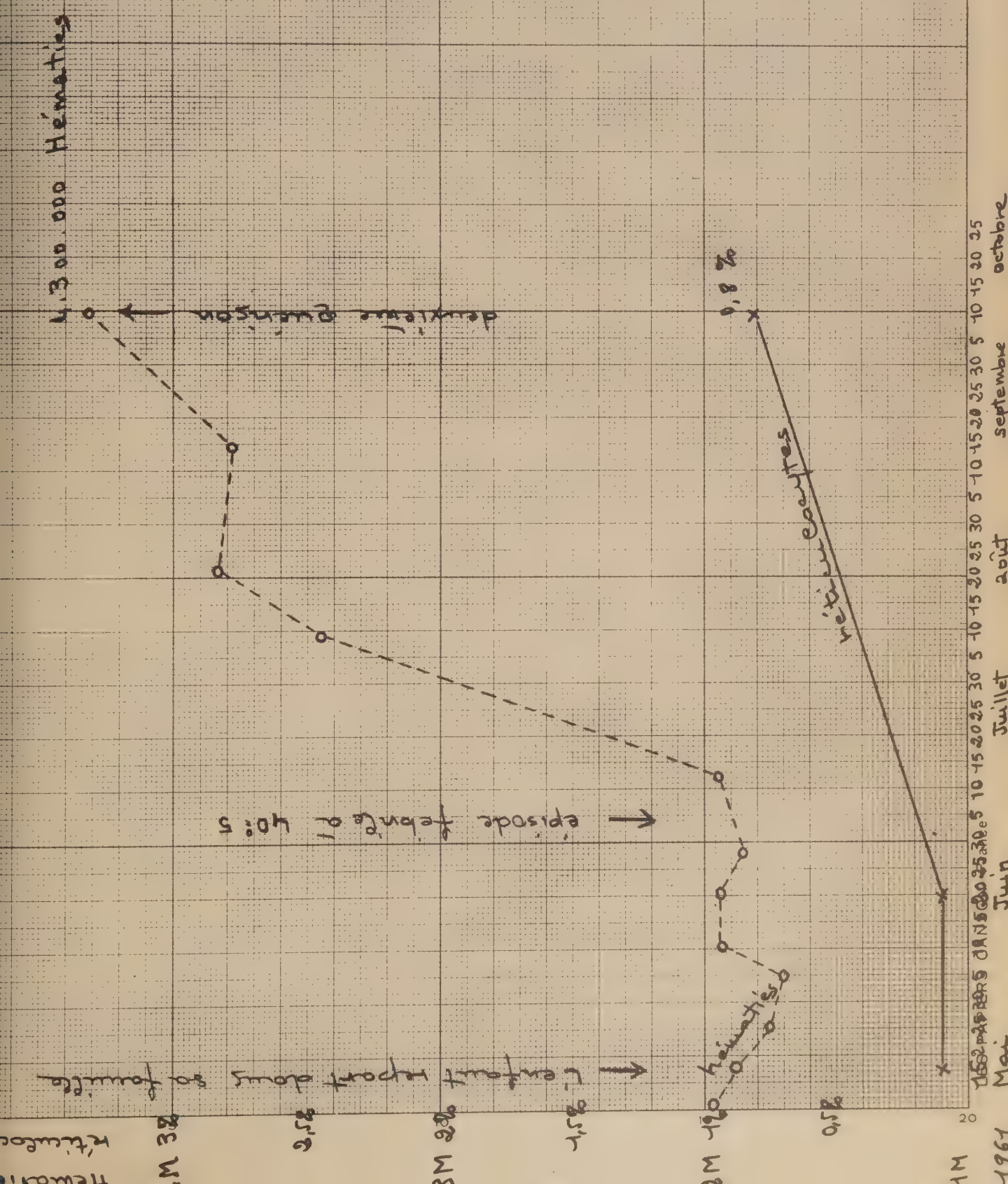
rétrécissement

1960

26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60 62 64 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94 96 98 100

Zusatz des he





CHAPITRE IV

ETUDE DU MYELOGRAMME

Dans les diverses observations publiées d'anémie hypoplastique congénitale de l'enfant, l'état de la moëlle osseuse est noté d'une façon très succincte et en particulier dans les premiers cas de la littérature. Les auteurs insistent en général sur l'absence effectivement primordiale et caractéristique des réticulocytes dans le sang périphérique, mais se contentent le plus souvent à la suite de Blackfan et Diamond, de noter l'hypoplasie médullaire élective de la lignée rouge, mais sans autre précision d'ordre qualitatif ou quantitatif.

Ces dix dernières années, les auteurs se sont beaucoup plus intéressés à l'étude du myélogramme et c'est Cathie en 1950 avec Lelong en France en 1951 qui ont été les premiers à parler de trouble de la maturation du normoblaste.

L'étude du myélogramme avant tout traitement montre en général dans l'ensemble une moëlle riche, la lignée granuleuse et les mégacaryocytes sont bien conservés et seule la lignée rouge est touchée et nous avons vu que cette atteinte élective de l'érythropoïèse est un des caractères fondamental de l'affection.

Cependant, il existe quelques exceptions et dans une observation publiée par Revol, Jeune et Duhoux en 1956 à Lyon, il est noté à certains examens un aspect médullaire pauvre, avec noyaux lymphoïdes assez nombreux, diminution au moins apparente des éléments granuleux comme des érythroblastes. Mais on sait combien il faut être prudent dans l'interprétation de ces étalements pauvres, souvent rencontrés à une seule exploration et qui peuvent simplement tenir à une défaillance de la technique de ponction.

Donc, ce trouble fondamental de l'érythropoïèse présente des aspects variables dans les différentes publications, mais que l'on peut ramener à deux types principaux suivant qu'il est quantitatif ou qualitatif.

1 - Trouble quantitatif : rarement il s'agit d'une anérythroblastose, c'est à dire d'une disparition complète des érythroblastes dans la moëlle.

Elle est signalée au moins par moment dans les observations de Von Sydow, de Robson et Sweeney et dans celle de Pierret. A vrai dire, cette anérythroblastose totale n'est peut être qu'apparente et il existe quelquefois des noyaux érythroblastiques nus qui ne correspondent pas à une formation de globules rouges normaux et n'ont donc pas de valeur physiologique.

Par contre, l'érythroblastopénie, c'est à dire la diminution importante des cellules de la lignée érythroblastique est le plus souvent rencontrée. Son degré est variable, le plus souvent aux alentours de 2 à 3 % comme dans les cas de Smith et de Palmen et Vahlquist ou parfois très bas, 0,6 % dans le cas de Hoyer et chez un des cas de Jean Bernard.

Parfois, l'érythroblastopénie est moins importante n'atteignant pas 10 %, cependant, comme on le voit chez le malade de Rinvick et chez celui de Martoni et Palesi.

Mais à cette véritable anérythroblastose absolue ou relative suffisante à elle seule pour expliquer le déficit périphérique en globules rouges, se surajoute assez souvent un certain degré d'anomalie qualitative. Revol, Jeune et Duhoux citent pour un de leurs cas, la présence de quelques érythroblastes altérés à noyaux denses et à protoplasme déchiqueté, ou des noyaux nus, tous ces éléments appartenant à la lignée ferriprive.

De même, dans la deuxième observation fort intéressante de Fontan et de ses collaborateurs publiée en 1959, la moëlle montrait en plus d'une hypoplasie rouge manifeste, de nombreux éléments à type "de petites cellules basophiles, très mal venues avec un protoplasme réduit et un noyau contourné, déformé, atypique et d'aspect curieux" qui avaient été prises pendant longtemps pour des cellules leucoblastiques, mais qui au fond peuvent très bien être comparées à ces éléments de la lignée ferriprive dont parlent Revol et Duhoux.

Nous reverrons au chapitre de l'étiopathogénie que ces données s'accordent tout à fait avec l'existence possible d'une anomalie constitutionnelle portant essentiellement sur l'utilisation et le métabolisme du fer.

2 - Trouble qualitatif : dans d'autres cas qui semblent plus rares que les précédents, l'anomalie érythroblastique est purement qualitative. Dans tous les cas, le pourcentage des érythroblastes médullaires est non seulement normal mais même paradoxalement augmenté.

Ce fait a été noté en premier par Peat en 1937. Chez un des malades de Cathie, il y avait 48 % d'érythroblastes médullaires, chez celui de Lelong et Joseph 32 %.

Mais, si ces malades sont anémiques, malgré cette proportion élevée dans la moëlle d'éléments de la lignée rouge, c'est qu'il existe un arrêt de maturation à des stades divers de l'évolution cellulaire : pour un cas de Lelong, c'est le stade basophile, pour celui de Jean Bernard le stade polychromatophile, pour deux autres cas de Jean Bernard et pour celui de Cathie après le stade acidophile.

Ce dernier auteur estime donc, comme nous l'avons déjà vu, que le trouble essentiel est un vice de formation du réticulocyte et il trouve que le terme d'"érythrogenèse imparfaite" semble le mieux définir l'affection.

Mais, dans ces formes aussi peut se retrouver parfois ce trouble de fixation ferrique. Jean Bernard en effet note pour un de ses cas que les normoblastes polychromatophiles sont "presque tous altérés avec un noyau rétracté et un cytoplasme à peine coloré, à parois déchiquetées".

Mais, en fait, comme le dit Fontan, il semble un peu artificiel de distinguer une atteinte quantitative et un trouble qualitatif "alors qu'un blocage plus ou moins incomplet, plus ou moins haut situé dans la lignée rouge, peut entraîner l'une ou l'autre conséquence et les associer".

L'étude attentive des myélogrammes des deux observations publiées par Fontan viennent confirmer cette idée. Dans la première observation, on a observé d'abord au premier examen une moëlle relativement riche en érythroblastes (23 %) mais avec arrêt de maturation au stade acidophile. Une autre ponction de moëlle, 4 mois plus tard, ne montre plus que 7,4 % d'érythroblastes toujours avec un arrêt de maturation.

On assiste donc à la succession à partir d'un trouble qualitatif, d'un trouble à la fois quantitatif et qualitatif. Dans la deuxième obser-

vation de Fontan, il y a aussi à la fois trouble quantitatif (4 % d'érythroblastes) mais aussi également qualitatif (disparition totale des cellules polychromatophiles et acidophiles et présence en grand nombre de ces cellules de la lignée ferriprive).

Le cas publié par Martoni et Palesi en 1952 montre une érythroblastopénie et un arrêt de maturation au stade polychromatophile.

Donc, tous ces faits viennent plaider en faveur de l'unicité de ces types de myélogramme, ou peut-être ces deux types correspondent à deux stades évolutifs de la même maladie ?

Etude du myélogramme en cours de traitement surtout par l'hormonothérapie :

Sur ce point là les auteurs ne semblent pas être d'accord : Martoni et Palesi trouvent, qu'à la remontée des globules et du taux d'hémoglobine dans le sang périphérique sous l'action de la cortisone, correspond une remontée semblable des érythroblastes dans la moëlle.

Par contre, Fontan et Verger ne notent aucun parallélisme entre le chiffre des globules rouges de 3.500.000 sous l'action du cortancyl et l'aplasie érythroblastique qui reste au chiffre très bas de 1 %.

Cependant, Revet et Duhoux ont constaté pour leurs deux observations que le parallélisme entre l'aspect médullaire et l'amélioration hématologique, sous l'action de la cortisone et de l'A.C.T.H., n'était pas constant. A un premier examen, le taux des érythroblastes était passé de 2 à 25 % sous hormonothérapie. Une deuxième cure hormonale n'entraîna pas de remontée des érythroblastes qui restèrent à 8 %, alors que le taux des globules rouges restait sensiblement normal. Mais ce manque de parallélisme pourrait peut-être s'expliquer par des différences d'activité érythropoïétique suivant les territoires médullaires étudiés. Ceci doit inciter à multiplier les points d'exploration comme le préconise Jean Bernard.

Le Myélogramme dans nos deux observations :

L'étude de la moëlle, dans nos deux cas, nous les fait classer plutôt parmi celles avec trouble quantitatif, bien qu'à certains moments il y ait eu aussi des anomalies qualitatives.

Dans notre première observation, celle de Brigitte, la toute première ponction de moëlle, au niveau du sternum, a été pratiquée à Bourges à l'âge de 6 mois. Elle a montré une moëlle hyperplasique dans la série rouge, 49 % d'érythroblastes, mais avec arrêt de la maturation au stade acidophile.

Chose surprenante, c'est que la deuxième ponction sternale, faite 18 mois plus tard dans le service et alors que le taux des globules rouges était remonté à 3.630.000 sous l'action des transfusions, a montré une anérythroblastose absolue, mais par contre une forte proportion (14%) de noyaux nus vraisemblablement érythroblastiques. Ces noyaux nus font indiscutablement penser à ces éléments de la lignée ferriprive dont parlent Revol et Morel, comme nous l'avons écrit plus haut.

Une troisième ponction, toujours sternale, pratiquée cinq jours plus tard a montré une érythroblastopénie à 2 %, mais toutes les formes sont représentées et d'aspect sensiblement normal :

- Pro-érythroblastes	0,50 %
- Erythroblastes basophiles	0,75 %
- Erythroblastes polychromatophiles	0,50 %
- Erythroblastes acidophiles	0,25 %
- Réticulocytes médullaires	0,1 %

et toujours présence de 6 % de noyaux nus.

Donc, dans ce cas, nous voyons que nous assistons, au cours de l'évolution, à la succession à partir d'un trouble purement qualitatif d'un trouble à la fois quantitatif et qualitatif.

Après un mois de traitement par le cortancyl et alors que l'état clinique et hématologique était satisfaisant, la quatrième ponction sternale a montré une moëlle toujours fortement hypoplasique, 3,25 % d'érythroblastes, sans arrêt de maturation comme la précédente avec 0,75 % de réticulocytes et toujours 6,75 % de noyaux nus. Donc il n'y a aucune amélioration médullaire sous l'action de l'hormonothérapie.

Dans notre deuxième observation, celle de Martine, pour le premier épisode anémique de Mai 1954, nous avons peu de renseignements sur la première ponction sternale à l'âge de 2 mois. Nous savons simplement que l'érythroblastopénie était considérable à 1 %.

Lors du deuxième épisode anémique de Janvier 1960, la première ponction de moëlle sternale pratiquée dans le service du Professeur Cathala, a montré seulement une légère diminution du taux d'érythroblastes (15, 75 %) alors que la déglobulisation dans le sang périphérique était massive. Il n'y avait pas de trouble de maturation cellulaire.

- Pro-érythroblastes	1,25 %
- Erythroblastes basophiles	4 %
- Erythroblastes acidophiles	10,5 %
- Noyaux nus	1,75 %
- Cellules réticulaires	0,75 %

Une deuxième ponction sternale, pratiquée dix jours plus tard, alors que le chiffre des globules rouges est toujours aussi bas, montre une érythroblastopénie importante à 4 % :

- Pro-érythroblastes	0,25 %
- Erythroblastes basophiles	1 %
- Erythroblastes acidophiles	2,75 %

Donc, au début, la moëlle a montré une activité sensiblement normale de la lignée rouge et ce n'est que secondairement que s'est révélée l'hypoplasie médullaire normoblastique.

Cathie, Sundal et Fontan ont chacun rapporté des cas troublants où l'activité médullaire est apparemment conservée au début de la maladie (25 % d'érythroblastes pour Sundal et 23 % pour Fontan).

Il faut remarquer cependant que dès le premier examen de moëlle la pauvreté de la réticulocytose médullaire (0,75 %) traduisait déjà le caractère arégénératif de l'anémie.

Donc, dans cette deuxième observation, la moëlle montre un trouble essentiellement quantitatif. Les noyaux nus sont en très petite propor-

tion et à tous les examens les différents érythroblastes sont d'aspect normal, sans noyaux déchiquetés ou cytoplasme aminci.

Au cours de l'évolution, la moëlle est restée toujours très érythroblastopénique surtout sous hormonothérapie : 1 % d'érythroblastes après 20 jours de cortancyl et toujours 1 % après 45 jours de cortancyl.

Le 13 Mai 1960, parallèlement à la remontée globulaire spectaculaire à 3.660.000 sous l'action de transfusions répétées (alors que le cortancyl était arrêté depuis un mois) on assiste à une reprise de l'érythropoïèse médullaire, soit 17,25 %, dont :

- Pro-érythroblastes	2 %
- Erythroblastes basophiles	4,5 %
- Erythroblastes polychromatophiles	5,25 %
- Erythroblastes acidophiles	5,50 %

(ponction faite dans la région épineuse).

Mais, hélas, cette amélioration ne fut que passagère, car trois semaines plus tard, sans nouvelle transfusion et alors que le taux des globules rouges se maintenait à 2.400.000, une nouvelle ponction de moëlle épineuse montre de nouveau un taux très bas d'érythroblastes à 2,50 %.

Quinze jours plus tard, alors que le chiffre des globules rouges est descendu à 1.500.000, la moëlle (d'une apophyse épineuse) montre une érythroblastopénie moins importante à 11,25 %, mais une réticulocytose médullaire toujours très basse à 1,4 %.

La discordance dans ces réponses de la moëlle par rapport à l'état du sang périphérique peut, peut-être s'expliquer par ces différences d'activité érythropoïétique suivant les territoires médullaires dont nous parlent Revol, Jeune et Duhoux.

En effet, les trois sernières ponctions de moëlle citées plus haut ont été pratiquées au niveau d'apophyses épineuses différentes.

Donc, en résumé, dans cette seconde observation, nous voyons qu'il n'y a aucune influence sur la moëlle de l'hormonothérapie et qu'une influence modérée et inconstante des transfusions.

En conclusion, l'étude comparée du myélogramme dans les anémies hypoplastiques congénitales nous montre qu'il est très artificiel de vouloir distinguer deux types de moëlle, l'une avec atteinte quantitative, l'autre avec anomalie qualitative, alors que dans la plupart des cas et spécialement pour nos deux observations, il y a association ou succession de ces deux troubles.

CHAPITRE V

EVOLUTION ET TRAITEMENT

EVOLUTION :

Comme l'ont souligné tous les auteurs, depuis Josephs, Blackfan et Diamond, l'anémie hypoplastique congénitale est une affection chronique mais sans variation dans sa gravité. L'enfant atteint de cette anémie est incapable de fabriquer lui-même ses propres globules rouges et il ne pourra vivre que grâce aux globules d'autrui.

En effet, ce qui est un des caractères fondamental de cette affection, c'est qu'elle reste indifférente à toutes les thérapeutiques anti-anémiques habituelles. L'arme essentielle reste la pratique des transfusions répétées. Comme le dit Jean Bernard, dans le traitement de cette affection, "on doit constamment louver entre l'excès des transfusions qui conduit à l'hémochromatose et l'absence de transfusion qui conduit à la mort par anémie".

Un juste équilibre entre ces deux tendances extrêmes est difficile à mettre en pratique et cependant on ne doit pas hésiter devant l'impérieuse obligation de remplacer régulièrement une hématopoïèse déficiente, car des cas de morts ont été cités par abandon des transfusions, tandis qu'il n'y a pas de décès connu par cirrhose pigmentaire.

En effet, il existe deux grandes causes à l'évolution mortelle de ces anémies hypoplastiques :

- soit l'abandon des transfusions et l'enfant meurt dans un état de déglobulisation massive qui entraîne une asphyxie, comme cela a eu lieu pour deux cas de Josephs décédés à 1 an 1/2 et 4 ans 1/2,
deux cas de Jean Bernard décédés à 2 ans et à 7 mois,
un cas de Chaptal décédé à 11 mois.

- soit l'existence d'une infection entérale ou parentérale, contrairement à ce que pensent certains auteurs quant à la résistance aux infections de ces enfants.

Un cas de Rinwick est mort de gastro-entérite. Parmi deux des neuf cas de Diamond, l'un est mort de méningite, l'autre de pneumonie.

Un des deux cas de Fontan est mort à 10 mois de méningite purulente, alors qu'il était en voie de guérison hématologique.

Mais, heureusement, le pronostic est variable et imprévisible dans chaque cas, car on peut toujours espérer la survenue d'une rémission spontanée comme il en a été cité plusieurs cas dans la littérature et c'est cette espérance qui justifie la pratique répétée des transfusions. Ces rémissions ou parfois seulement ces stabilisations surviennent inopinément au cours de l'évolution, sans que l'on puisse même les attribuer à l'hormonothérapie, à la splénectomie, ou à toute autre thérapeutique. Elles surviennent cependant le plus fréquemment au moment de la puberté.

Sur 29 cas bien individualisés, pris dans la littérature en 1958, il y a :

- 11 cas de rémissions spontanées,
- 12 cas de survies grâce aux transfusions,
- 6 cas de décès.

Parmi les rémissions spontanées :

- 3 cas de Blackfan et Diamond (sur 9) dont 2 au moment de la puberté,
- 1 cas de Rubell guéri à l'âge de 21 mois,
- 1 cas de Von Sydow guéri à l'âge de 4 ans,
- 1 cas de Jean Bernard guéri à 11 ans à l'âge de sa puberté,
- 1 cas de Lelong guéri à 12 ans, aussi à la puberté,
- 1 cas de Palmen et Valquist stabilisé à 3 millions de globules rouges à l'âge de 4 ans,
- 1 cas de Calogero Vullo stabilisé à 3 millions à l'âge de 7 ans 1/2

La connaissance de ces observations encourage à poursuivre avec patience le traitement par les transfusions.

TRAITEMENT :

Cette anémie reste insensible aux divers agents hématopoïétiques habituels. Tous les essais de thérapeutique martiale se sont révélés sans

succès. Il en est de même du cuivre et du cobalt.

La vitaminothérapie ne donne aussi aucune amélioration : vitamine B 12, acide folique, riboflavine, même pyridoxine qui agit si bien dans les autres types d'anémies aplastiques.

Il en est de même des extraits de foie.

La splénectomie a même été tentée par quelques auteurs et son efficacité est très douteuse.

Un cas de Blackfan et Diamond n'a été suivi que tardivement d'une stabilisation de son anémie au chiffre de 2 millions .

Le cas de Von Sydow s'est stabilisé à 3 millions à l'âge de 18 mois juste après une splénectomie, mais il y a eu rechute un an plus tard.

Dans un cas de Lelong, un cas de Smith et un cas de Cathie, il y a eu inefficacité totale de la splénectomie.

Les injections de moëlle fraîche dans l'os ont été essayées par Heikkilä en Finlande et plus tard par Ernst en Allemagne, mais sans aucune amélioration ultérieure.

Enfin, depuis ces dix dernières années, l'hormonothérapie cortico-surrénalienne a été employée par de très nombreux auteurs. Dans la plupart des cas publiés, elle semble avoir un effet très heureux. Elle maintient en général les globules rouges à un taux convenable et permet d'espacer ainsi les transfusions sans toutefois les supprimer. Elle augmente le taux des réticulocytes sanguins. Nous avons vu plus haut qu'elle n'avait qu'une action très inconstante sur la moëlle.

Tous les auteurs sont unanimes sur son effet bénéfique (Gasser, Kass et Sundal, Pierret et ses collaborateurs, Revol et Jeune, Martoni et Palosi, Robson, Pearsen et Cone, Jean Bernard, Fortan et ses collaborateurs). Hansen cite même un cas de guérison après 2 ans de corticothérapie continue.

C'est d'abord la cortisone qui a été employée, ensuite l'A.C.T.H. et actuellement le cortancyl. Le mieux, semble-t-il, est d'alterner le cor-

tancyl per os avec l'A.C.T.H. en injections. Au début il faut donner un traitement d'attaque avec fortes doses, puis après il faut trouver une dose d'entretien minima qui ne donne pas de syndrome de Cushing et maintient un taux suffisant de globules rouges. En effet, la thérapeutique par les hormones cortico-surrénaliennes doit être continue car ses effets sont éphémères et cessent dès qu'on arrête le traitement. Et nous savons que cette hormonothérapie continue n'est pas sans inconvénients.

Smith pense que la corticothérapie ne peut agir que lorsqu'elle est faite au début de la maladie, autrement elle reste sans action sur un sujet qui a déjà reçu de nombreuses transfusions.

Cependant, nous remarquons dans la littérature que tout dernièrement des auteurs ont essayé la corticothérapie sans obtenir aucune amélioration même passagère. C'est notamment le cas de Cipolloni en Italie, et de Lorenzo à Madrid, bien que le traitement par cortancyl et A.C.T.H. ait été entrepris dès le début de l'affection. De même pour un cas de Ernst en Allemagne, mais là le traitement avait été fait après 1 an 1/2 de transfusions, ce qui confirmerait l'avis de Smith.

Avant l'ère de la corticothérapie, d'autres traitements hormonaux avaient été tentés, car on supposait une cause endocrinienne à l'affection. Thyroxine et Insuline n'ont donné aucun résultat. Ces dernières années, par contre, Shahidi et Diamond ont essayé la Testostérone en association avec la cortisone. Sans insister sur les graves inconvénients de l'emploi des hormones mâles chez le nourrisson et l'enfant, nous pouvons dire que ces auteurs n'ont pas obtenu de plus grande amélioration qu'avec la cortisone seule.

Donc, en définitif, dans l'état actuel des connaissances, les seuls traitements que l'on est dans la possibilité de faire sont les transfusions de sang total, associés à la corticothérapie si elle entraîne une amélioration.

Pour l'étude de l'évolution de nos deux observations, nous serons assez brefs sur le premier cas qui semble tout à fait comparable à ceux déjà décrits, tandis que le deuxième cas retiendra toute notre attention, tant il apporte d'éléments nouveaux.

Dans la première observation, l'enfant s'est maintenu durant deux années à un taux très suffisant de globules rouges (2.500.000 à 3.000.000) grâce à une grande fréquence des transfusions (2 par mois). Malgré cela, à son entrée dans le service, à l'âge de 2 ans, la petite malade ne présente aucun symptôme de surcharge pigmentaire. La peau est de coloration normale, le foie et la rate sont d'un volume normal.

Un traitement par le cortancyl est entrepris : 30 mg par jour pendant 1 mois 1/2. Ensuite, pendant 15 jours, le cortancyl est alterné avec l'A.C.T.H. en injection intra-musculaire (3 fois 20 unités). Puis le cortancyl est repris pendant 18 jours, puis par doses dégressives, arrêté en 6 jours ; en même temps, l'enfant reçoit 3 fois 60 unités d'A.C.T.H. La corticothérapie a été pratiquée donc en tout pendant une durée de presque 3 mois (85 jours).

Pendant toute cette période, on a pu constaté que l'enfant, sans recevoir aucune transfusion, s'est maintenu entre 2 millions et 2 millions 1/2 de globules avec un taux d'hémoglobine aux alentours de 45 %, en même temps que l'on assistait à une poussée réticulocytaire manifeste. Le nombre des réticulocytes est passé très rapidement de 0,2 % à 4 et 6 %. L'état général de l'enfant était excellent, mais elle avait un faciès cushinoïde.

Mais, cette amélioration n'a été que passagère et a cessé dès que l'on a arrêté la corticothérapie. Ce fut surtout manifeste pour la réticulocytose qui a chuté rapidement en 15 jours du taux de 8 % à 0,2 %. Il faut noter qu'au cours de la corticothérapie, le volume des hématies s'est accru tandis que la concentration corpusculaire en hémoglobine a légèrement diminué et que l'anémie est toujours restée normochrome.

Après un essai de thérapeutique par certains acides aminés dont nous parlerons plus loin, l'enfant est repartie chez elle sur la demande des parents, le 23 Décembre 1960, avec un chiffre de 2 millions de globules rouges, 36 % d'hémoglobine et 0,2 % de réticulocytes.

Donc, en conclusion, nous pouvons dire que notre premier cas est tout à fait dans la norme de tous les cas décrits jusqu'ici, tant par

son évolution que par son amélioration sous corticothérapie :

1 -- anémie ayant évolué depuis l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, sans changement dans la gravité et sans signe de régénération chez un enfant qui n'a pu se maintenir en vie que grâce aux transfusions.

2 - Une amélioration passagère a été obtenue par une corticothérapie de 3 mois, entreprise à l'âge de 2 ans, ayant maintenu un taux satisfaisant de globules rouges durant cette période, sans aucune transfusion.

A noter, cependant, que contrairement à ce que pense Smith, la corticothérapie a été efficace bien qu'elle ait été entreprise après presque deux années d'évolution.

Notre deuxième observation : l'histoire clinique évolutive de ce cas vient apporter à la littérature de l'anémie hypoplastique congénitale, plusieurs faits nouveaux et essentiels qui en font une observation exceptionnelle :

1 - L'existence d'une rémission spontanée complète survenue à l'âge de 5 mois chez cet enfant qui a présenté à l'âge de 2 mois un épisode grave d'anémie hypoplastique. Cette rémission a duré pendant plus de 5 ans. Pendant toute cette période l'enfant a vécu normalement, sans aucun symptôme d'anémie et sans aucune thérapeutique.

A l'âge de 5 ans 9 mois, survient une rechute grave de son anémie. Dans toute la littérature, nous n'avons retenu qu'un seul cas de rechute signalée par Von Sydow en Suède. Le cas publié par cet auteur a présenté à l'âge de 18 mois, à la suite d'une splénectomie, une stabilisation de son anémie à 3 millions. Il a fait une rechute grave un an plus tard pour guérir spontanément à l'âge de 4 ans.

Mais, cependant, le cas de Von Sydow ne peut tout à fait être comparé au nôtre, car alors que pour notre malade, il y a eu rémission complète de l'anémie avec un taux normal de globules (4.600.000), pour celui de Sydow, il n'y a eu seulement que stabilisation au chiffre de 3 millions.

Il faut noter aussi un fait assez atypique, c'est la rapidité de la guérison lors du premier épisode anémique.

2 - La corticothérapie pratiquée chez cette malade, loin d'être bénéfique, a entraîné au contraire une aggravation de son anémie. C'est par ce deuxième fait que là encore notre cas se distingue des autres déjà décrits jusqu'à maintenant.

Certains auteurs, en effet, ont déjà parlé de l'inefficacité de la cortisone, mais non pas de l'aggravation de l'anémie sous corticothérapie.

Nous avons fait deux cures de cortancyl à cet enfant. La première pendant une durée de 2 mois, à la dose journalière de 30 mmg, en diminuant ensuite progressivement ; la deuxième pendant une durée de cinq semaines à la même dose quotidienne. Nous avons pu constater que sous corticothérapie :

- il n'y avait aucune poussée réticuloocytaire, le chiffre des réticulocytes restait toujours très pauvre à 0,1 % ou 0,2 %.

- la légère hypochromie persistait toujours,

- le nombre des globules rouges chutaient plus rapidement que sans cortancyl.

Lors de la deuxième cure de cortancyl, le nombre des globules étant descendu au taux très bas de 750.000, on a même dû interrompre le traitement.

Donc, nous avons pu constater en définitive que la corticothérapie, loin d'entraîner une amélioration de l'anémie, nous obligeait à pratiquer les transfusions avec une plus grande fréquence.

Autres thérapeutiques :

D'autres traitements par différents agents hématopoïétiques ont été essayés par ailleurs chez cette petite malade, mais son anémie y resta totalement insensible. Il en fut ainsi de l'Hépatrol intra-musculaire, de la vitamine B 12 Fer, de l'Imferon intra-musculaire, de l'acide foli-

que, de la Becozyme, de la Pyridoxine d'abord intra-musculaire, ensuite per os, de l'Arginine et des hydrolysats de protéines.

Pensant qu'il s'agissait peut-être d'un déficit en un facteur plasmatique qui gouvernerait l'érythropoïèse, nous avons même tenté des injections intra-veineuses de plasma. L'enfant a reçu en 6 fois 1.700 cc de plasma. Le nombre des hématies, des réticulocytes et le taux d'hémoglobine sont restés totalement stationnaires durant ce traitement.

Action des transfusions :

Donc, en définitive, pour pallier à cette déglobulisation irréductible, il ne nous est plus resté comme arme que les transfusions de sang total. Nous nous sommes efforcés de maintenir le taux des globules rouges entre 1.500.000 et 2.000.000, et nous n'avons pratiqué des transfusions que lorsque le nombre des hématies était en dessous de ces chiffres.

Actuellement, en 1 an et 4 mois, l'enfant a reçu 21 transfusions de 200 cc ou 300 cc chacune (5 litres 800 de sang en tout).

Nous devons cependant souligner deux faits :

A -- une transfusion isolée donne relativement à la quantité de sang apportée une remontée globulaire beaucoup moins importante et durable que 3 à 4 transfusions groupées à deux ou trois jours d'intervalle.

Comme on peut le voir sur la courbe N° II , nous avons assisté à une remontée globulaire spectaculaire à 3.700.000 et parallèlement aussi remontée du taux d'hémoglobine (10 gr), le 29 Avril 1960 après 7 transfusions en l'espace d'un mois, remontée qui ne s'était amorcée qu'à partir de la sixième transfusion. Dans les deux mois qui ont suivi le nombre des globules s'est maintenu sans transfusion aux taux très satisfaisants de 3.500.000 à 2.000.000. En même temps, c'est la seule période où il y a eu une très légère poussée réticulocytaire passagère à 2 et 3 %.

Nous avons obtenu les mêmes résultats moins durables cependant avec les trois transfusions rapprochées des 25, 27 juin et 2 juillet (durant un mois entre 3 millions et 2 millions de globules).

B - En calculant à chaque transfusion le nombre réel des globules transfusés et en le comparant au chiffre donné le lendemain de la transfusion, par la numération globulaire, nous avons pu constater que les globules restant étaient sinon égaux, du moins toujours un peu inférieurs au nombre de globules transfusés (courbe N° VII et VIII). Ceci s'est toujours vérifié sauf pour les transfusions des 23 et 27 avril 1960 et celle du 2 Juillet 1960 qui correspondent aux deux périodes de remontée globulaire dont nous venons de parler plus haut. D'après ces données, on peut faire deux suppositions :

- soit la malade détruit entièrement ses propres globules à l'occasion d'une transfusion en plus d'une partie des globules transfusés,

- soit la malade détruit presque entièrement les globules transfusés n'en gardant qu'une très petite partie.

- ou, peut-être les deux phénomènes se passent à la fois. Mais, à toutes ces suppositions vient encore s'ajouter la possibilité pour le sujet de stocker des globules au niveau de certains organes comme la rate par exemple.

Alors que nous nous proposons pour cette malade, à l'appui de ces dernières données, de pratiquer des transfusions répétées lors d'une prochaine hospitalisation, nous avons assisté à une remontée globulaire spontanée et inespérée. En effet, l'enfant était repartie dans sa famille le 17 Mai 1961, sans aucun traitement. La mère faisait pratiquer fréquemment des numérations formules sanguines. Durant deux mois, le taux des hématies reste stationnaire aux alentours de 1.800.000, ainsi que le taux d'hémoglobine à 50 %.

Puis, brusquement en quelques jours, début août 1961, la mère s'aperçoit que les joues et les lèvres de l'enfant se recolorent. La numération du 9 août 1961 est à 3.420.000, alors que la précédente du 13 Juillet était à 1.930.000. Par la suite, la remontée globulaire a été rapide : 3.700.000 le 15 septembre 1961 avec 70 % d'hémoglobine et le dernier examen du 11 octobre 1961 montre des taux tout à fait normaux d'hématies à 4.300.000 et d'hémoglobine à 86 %.

Les globules ont un diamètre moyen de 6 μ m 47, un peu inférieur à la normale. Les réticulocytes sont à 0,8 %, chiffre normal pour un sujet qui n'a plus d'anémie. Le fer sérique est redescendu à la normale soit 90 μ gr.

L'examen clinique de Martine ne révèle aucune anomalie actuellement. Les conjonctives et les lèvres de l'enfant sont normalement colorées. Le foie et la rate sont d'un volume normal.

L'enfant vient de réaliser ainsi, spontanément, sa deuxième guérison, sans aucune thérapeutique, sans aucune cause extérieure apparente, à quatre mois de la dernière transfusion.

Ce fait remarquable et inexpliqué pour la deuxième fois vient couronner nos patients efforts et rend notre observation plus exceptionnelle encore parmi toutes celles des anémies hypoplastiques congénitales.

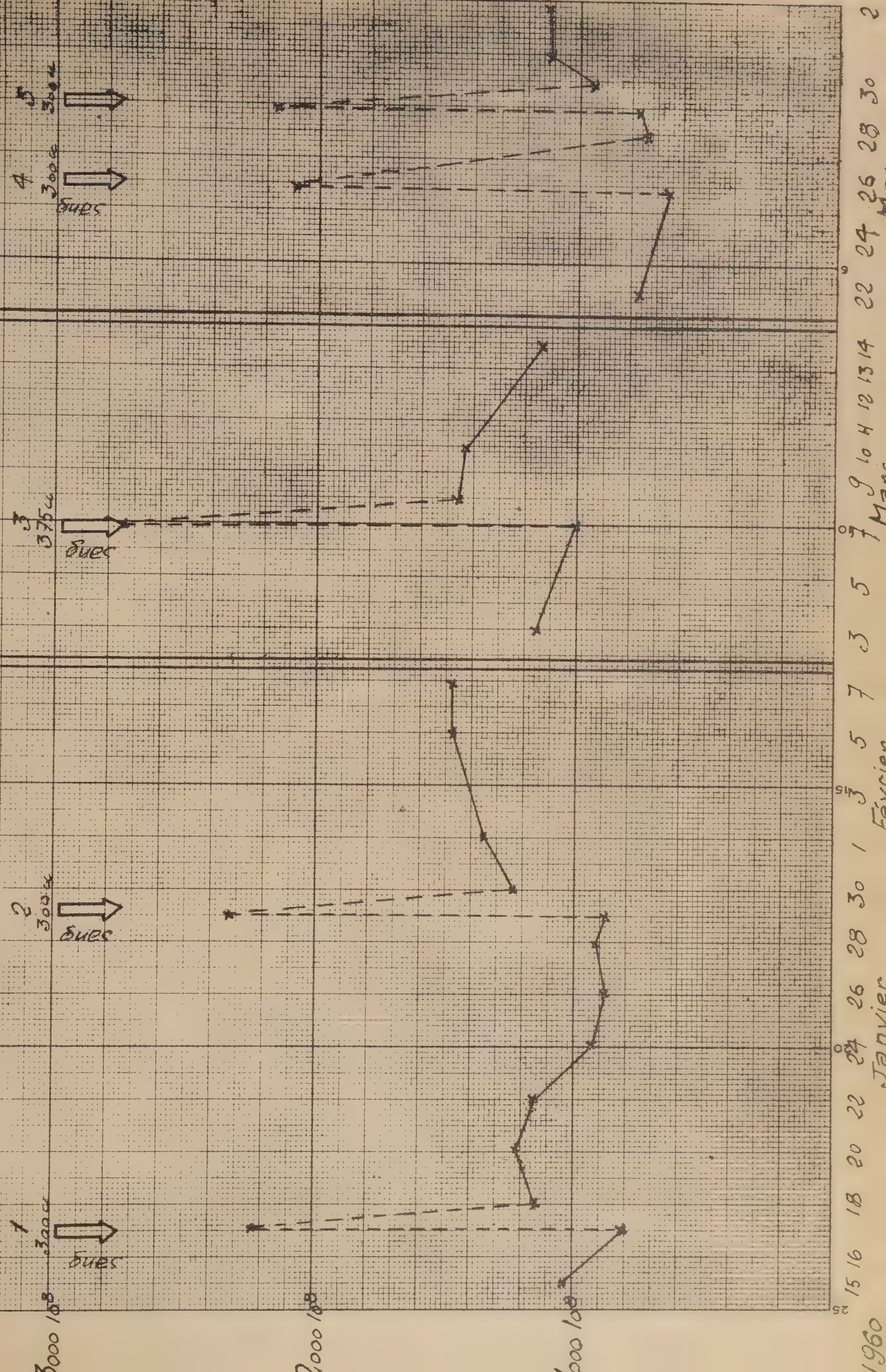
Avant de terminer ce chapitre, nous voudrions dire quelques mots d'un essai thérapeutique à base d'acides aminés, que nous avons tenté chez nos deux malades. L'acide adrénosine triphosphorique (A.T.P.) et uridine triphosphorique (U.T.P.) sont des acides aminés connus comme étant des facteurs puissants de croissance cellulaire, intervenant spécialement dans les métabolismes des tissus musculaires et nerveux.

Nous nous sommes demandés s'ils n'interviendraient pas dans l'érythropoïèse. Ce traitement a été appliqué à nos deux enfants. Pour le premier, il a été beaucoup moins efficace que la corticothérapie et n'a donné aucune poussée réticulocytaire ; pour le deuxième, ce traitement n'a certes pas permis de se passer des transfusions mais cependant de les espacer d'une durée plus longue (5 et 8 semaines), le taux des hématies s'étant maintenu, la deuxième fois, aux alentours de 1.500.000 pendant 53 jours.

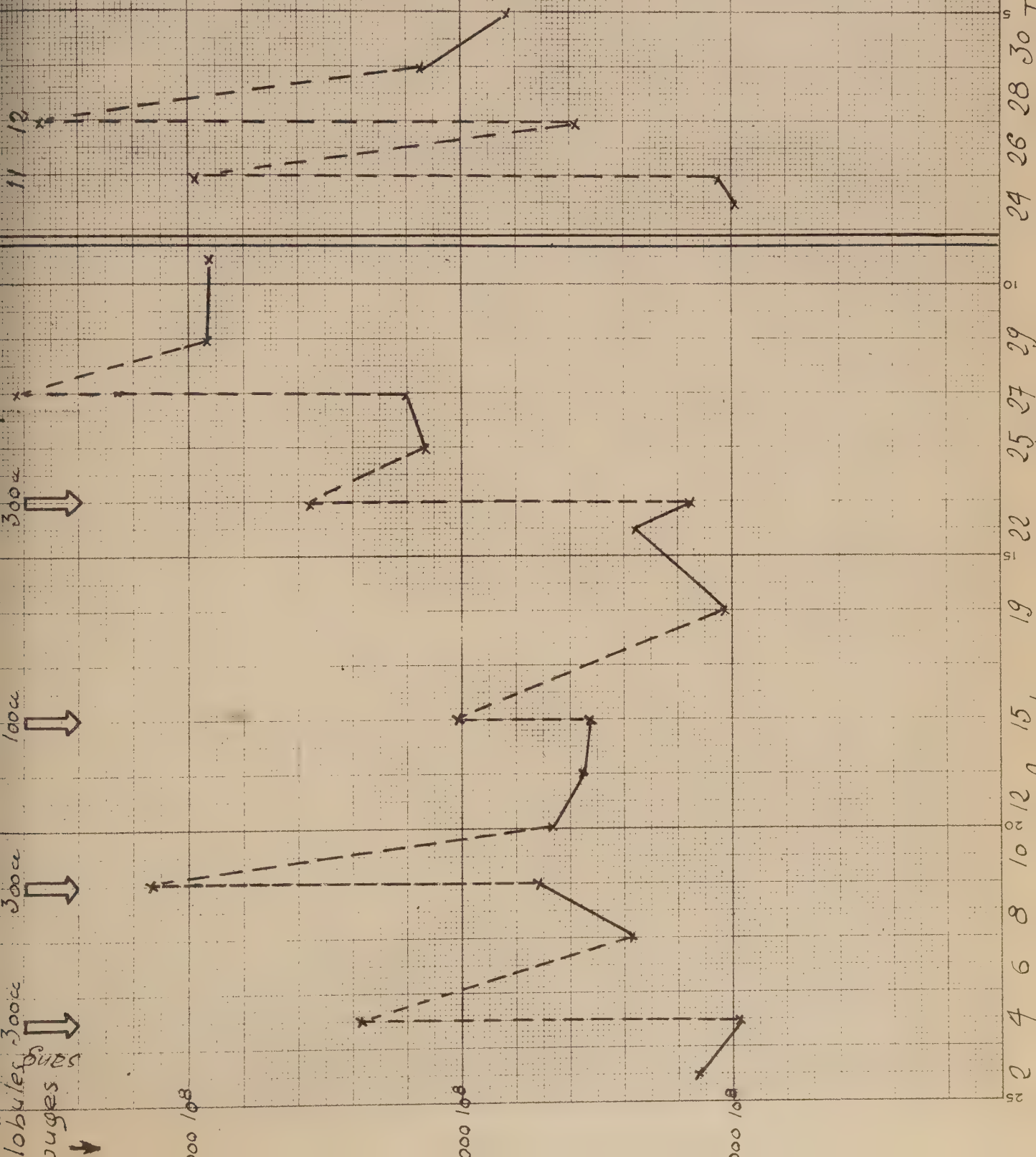
rouges

— Nombre total des globules
indiqués par les numé-
rations

Courbe VII



Combeville





CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'anémie hypoplastique congénitale chronique s'est imposé tout de suite à nous pour le premier cas. Il n'en a pas été de même pour le second. Le fait d'une rechute après grande rémission de cinq ans, celui d'une aggravation sous corticothérapie et l'existence en plus d'une hypochromie manifeste nous ont fait beaucoup hésiter. Mais en fait l'absence de notion d'intoxication, l'existence d'études immuno-hématologiques négatives, l'absence de signes d'hémolyse, devant cette anémie profonde avec érythroblastopénie résistant à toutes les thérapeutiques anti-anémiques habituelles, nous ont fait penser qu'il ne pouvait s'agir que d'une anémie hypoplastique congénitale déjà décrite par Josephs, Blackfan, Diamond, Cathie et Smith.

Mais cependant notre deuxième observation par ses caractères évolutifs très particuliers et par ses réactions à l'hormonothérapie reste une observation unique parmi toutes celles des anémies hypoplastiques.

Nous serons assez brefs sur le diagnostic différentiel, tant l'anémie hypoplastique congénitale a des caractères cliniques, hématologiques, et évolutifs bien particuliers.

1 - La forme aplasique de la maladie de Di Guglielmo. Cette forme est exceptionnelle et s'accompagne d'une aplasie globale de la moëlle.

2 - Erythroblastopénie aiguë type Gasser

Elle est caractérisée par une disparition rapide mais passagère des normoblastes de la moëlle. Il s'agit de crises aplasiques qui n'ont rien à voir avec l'hypoplasie durable et chronique de nos cas.

3 - L'anémie de Fanconi

qui est familiale, tardive, globale et s'accompagne de troubles hormonaux et de malformations bien caractérisées.

4 - L'anémie hémolytique par iso immunisation

Tous les groupes sanguins étudiés ne sont pas en faveur de ce diagnostic, et chez nos malades il n'existe aucun signe d'hémolyse.

5 - L'exceptionnelle anémie ferriprive avec hypoplasie médullaire

Ici l'hypochromie est très importante et se guérit facilement par la thérapeutique martiale.

6 - L'anémie hypoplastique des leucoses aiguës

L'aplasie touche les trois lignées en général et il y a des leucoblastes dans la moëlle. En fait nous avons vu dans l'étude du myélogramme que plusieurs auteurs parlent de la présence de cellules médullaires de type ferriprives dans l'anémie hypoplastique congénitale, qui peuvent se confondre avec des leucoblastes.

CHAPITRE VII

ETIOPATHOGENIE

Malgré les nombreux travaux récents de ces dix dernières années, c'est un chapitre qui reste encore désespérément obscur. Toute éventualité d'un trouble acquis semble maintenant être totalement écartée par les auteurs. On n'a jamais retrouvé de notion d'intoxication chez tous ces anémiques. On ne voit jamais de témoins de l'hémolyse, et les études immuno-hématologiques à la recherche d'anticorps ont toujours été négatives. L'augmentation du fer sérique peut très bien s'expliquer par une absence de synthèse de l'hémoglobine, qui entraîne un défaut d'utilisation du fer organique.

Le trouble qui engendre cette anémie hypoplastique élective de la lignée rouge, semble donc être d'ordre constitutionnel ou congénital.

- Cathie avait voulu voir, à l'appui de cette thèse, une ressemblance entre tous les visages de ses sujets atteints d'anémie hypoplastique (cheveux blonds, hypertélorisme, nez camus, lèvres épaisses), mais ceci ne s'est vérifié que pour ses propres malades.

- Le fait que l'affection survient dans les tous premiers mois de la vie est tout à fait en faveur de son origine congénitale. Cependant, bien que dans quelques cas on note la pâleur dès la naissance, le plus souvent l'anémie n'apparaît réellement qu'à l'âge de 3 - 4 mois. Cette période de latence peut très bien s'expliquer par l'épuisement progressif chez ce nourrisson du potentiel hématopoïétique foeto-maternel.

Comme l'avaient déjà suggéré, Josephs Blackfan et Diamond et ces dernières années Smith, on peut faire deux suppositions au sujet de l'origine de cette anémie constitutionnelle, comparable à toute autre malformation congénitale.

1 - Soit il peut s'agir d'un trouble altérant la cellule rouge mère durant les premières semaines de la vie embryonnaire (entre la 6^e et la 12^e semaines) juste au moment de la période critique de sa formation. Ceci entraîne une insuffisance congénitale du tissu érythrogénique ou de "l'Erythron", véritable dysérythro-genèse le rendant incapable de répondre aux besoins du sang circulant à mesure que les érythrocytes meurent.

2 - soit il peut s'agir, d'un trouble "inné" dans le métabolisme de substances indispensables à la construction et à la maturation des érythrocytes médullaires, entraînant ainsi l'anémie périphérique. Cette anomalie métabolique porterait vraisemblablement sur des substances pigmentaires et en particulier les hématorporphyrines. Il s'agirait donc d'une véritable maladie métabolique au même titre que celles du métabolisme des lipides, protides et hydrates de carbone.

Il existe donc un facteur de croissance érythrocytaire dont l'absence entraîne ces anémies pures de la lignée rouge. Mais quelle est l'exacte nature de ce facteur? S'agit-il d'une vitamine, d'un enzyme ou d'un acide aminé essentiel ? Là encore nous ne pouvons faire que des suppositions.

Lelong et ses collaborateurs avaient pensé qu'il s'agissait d'une avitaminose. En effet un de leurs cas publié, présentait à la fois un arrêt de croissance staturopondérale et une anémie hypoplastique congénitale. Ces auteurs ont pensé que ce cas particulier venait un peu éclairer le problème étiologique en montrant que l'arrêt de croissance des érythrocytes n'était que le corollaire de l'arrêt de croissance en taille et en poids. Mais les deux grandes vitamines de maturation érythrocytaire récemment isolées, l'acide folique et la vitamine B₁₂, qui avaient d'abord été connues comme facteurs de croissance des divers organismes vivants, n'ont jamais entraîné d'amélioration dans ces anémies hypoplastiques congénitales, et tout particulièrement dans nos deux cas.

Les travaux d'Altmann et Miller en 1953, repris ensuite par Harris, ont apporté de nouvelles données. Ces auteurs ont découvert dans les urines d'un enfant atteint d'anémie hypoplastique congénitale, une substance identifiée comme étant de l'acide anthranilique. Or cet acide est un produit métabolique anormal du Tryptophane. Les urines d'enfants normaux ne contiendraient pas cet acide. On sait par ailleurs que deux vitamines du groupe B, la riboflavine et la pyridoxine interviennent beaucoup dans le métabolisme du tryptophane. Mais hélas toutes ces anémies hypoplastiques n'ont absolument pas guéri sous l'action de fortes doses de ces 2 vitamines. Cette vitaminothérapie aurait seulement entraîné une disparition de l'acide anthranilique dans les urines. Mais des travaux tout récents, faits en 1960 sont venus détruire toutes ces données qui semblaient être fort encourageantes. Ils ont démontré que

le trouble supposé du métabolisme du Tryptophane n'était basé sur aucun fondement sérieux, et qu'il n'y avait pas lieu de pousser plus à fond les recherches dans ce sens là.

Pour nos deux malades les recherches d'acides anthranilique dans les urines ont été d'ailleurs négatives.

Du point de vue pathogénique il reste cependant à élucider deux problèmes :

- celui des guérisons spontanées

- celui de la curabilité de l'affection par les corticostéroïdes :

En effet, ces deux faits viennent très mal s'accorder avec la conception d'une débilité congénitale.

- Pour les guérisons spontanées, elles sont toujours inexplicables et surviennent d'une manière inopinée, mais le plus souvent cependant à la puberté. Ce facteur gouvernant l'érythropoïèse et qui manque dès la naissance, réapparaîtrait donc subitement dans l'organisme de ces enfants anémiques. La poussée hormonale de la puberté entrainerait-elle l'apparition de ce ou ces facteurs ?

L'histoire clinique de notre deuxième cas est pour le moins troublante, avec cette grande rémission spontanée de cinq ans, suivie d'une rechute grave ayant duré plus d'un an et demi, suivie elle-même d'une deuxième guérison spontanée récente. La première comme la seconde fois, la guérison a été rapide, brutale, inexplicquée. La première fois elle est survenue à la suite de transfusions répétées, la deuxième fois elle est apparue à quatre mois de la dernière transfusion, sans aucune thérapeutique. Il n'y a eu aucun changement de vie, aucune cause extérieure nouvelle pour cette même deuxième guérison, puisque l'enfant était dans sa famille depuis plus de deux mois. Comme signe clinique le seul fait que l'on ait noté est un épisode fébril à 40°5 ayant duré quarante huit heures, survenu en début Juillet 1961, un mois avant le début de la remontée globulaire. Les parents et le médecin traitant ont pensé qu'il s'agissait d'un coup de soleil, l'enfant ayant joué tête nue dans un jardin toute une journée. S'agissait-il d'une infection méconnue ? Ce choc thermique aurait-il joué le rôle d'une véritable pyrétothérapie provoquant la réapparition dans l'organisme de l'enfant de ce facteur qui gouvernerait l'érythropoïèse.

Certains auteurs ont signalé des guérisons survenues après des maladies infectieuses, comme celle survenues à la suite d'une coqueluche pour un cas de Blackfan et Diamond.

- Quant à l'action de la cortisone sur certaines de ces anémies hypoplastiques elle est totalement empirique et ne vient nullement démontrer une étiologie endocrinienne. Nous ne pouvons faire que des suppositions sur son mécanisme d'action. L'hormone semble entraîner une stimulation médullaire qui cesse dès l'arrêt du traitement. Elle peut agir soit directement sur les cellules rouges, soit sur le mécanisme pathologique qui provoque le trouble de croissance et de maturation de ces cellules, ou encore sur leur vitesse de destruction périphérique.

CONCLUSIONS

- 55 -

Nous avons rapporté dans ce travail deux observations d'anémie hypoplastique congénitale qui nous ont semblé très intéressantes non seulement du fait de la rareté de cette affection, mais encore par leurs caractères hématologiques et évolutifs bien particuliers. Ces deux anémies se caractérisent essentiellement par une atteinte isolée de la lignée rouge.

Dans nos deux cas, comme cela a été habituellement signalé l'existence d'une croissance normale et d'un état général correct vient contraster avec des chiffres parfois très bas de globules rouges.

La première observation est tout à fait semblable aux cas décrits jusqu'ici. Elle a surtout été choisie comme élément de comparaison. C'est une anémie ayant évoluée depuis l'âge de deux mois jusqu'à l'âge de 2 ans sans changement dans la gravité et sans apparition de signe de régénération. La corticothérapie a entraîné une amélioration manifeste en permettant d'espacer d'avantage les transfusions qui n'ont pu cependant être supprimées.

La deuxième observation est tout à fait exceptionnelle au contraire. Elle amène plusieurs faits essentiellement ~~nov~~ nouveaux dans la littérature des anémies hypoplastiques.

1 - Son évolution très particulière avec rechute après une rémission complète d'une longue durée de cinq ans. C'est le seul cas de rechute véritable publié jusqu'à maintenant.

2 - La corticothérapie loin d'être bénéfique a entraîné une aggravation de l'anémie, objectivée par une chute plus rapide des globules rouges. Nous ne connaissons pas encore d'autres cas publiés qui aurait été aggravé par les corticostéroïdes.

3 - Son deuxième épisode récent de rémission spontanée, survenue inopinément à l'âge de 7 ans et $\frac{1}{2}$, après cette rechute grave ayant duré plus d'un an et demi, à quatre mois de la dernière transfusion.

Donc notre espoir de voir survenir l'éventuelle et heureuse possibilité d'une guérison spontanée s'est en effet réalisé pour notre seconde malade qui vient donc de guérir pour la deuxième fois.

Ainsi malgré la crainte de l'hémosidérose qui ne s'est nullement manifestée nos efforts patients qui nous ont fait suppléer à l'érythropoïèse déficiente de cet enfant par des transfusions aussi espacées que possible, ont enfin été récompensés.

Toute en reconnaissant notre ignorance sur la physiopathologie de cette anémie si particulière, nous ne pouvons que souhaiter une guérison cette fois-ci définitive.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur CATHALA

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

- B I B L I O G R A P H I E -

ABT : American Journal of Disease of Children 1949, 78, 516 :

"Les anémies aplastiques de l'enfance".

ALTMANN et MILLER : Nature 1953, 172, 868 :

"Le métabolisme du tryptophane dans l'anémie hypoplastique congénitale"

ARRIAGADA Prospero : Revista Chilena de Pediatría Octobre 1954, 10, 470 :

"Les anémies aplastiques de l'enfant et du nouveau-né".

JEAN BERNARD :- Archives Françaises de Pédiatrie 1951, 5, 486 :

"A propos du cas cité par Lelong et Coll."

- Journées pédiatriques 1952, p 175 :

"Sur 3 cas d'anémies de Blackfan Diamond"

- La vie médicale Juin 1954, p 609 :

"L'anémie hypoplastique du petit enfant".

- La revue Médicale du Moyen Orient Juin 1955, n°2, p 143 :

"L'anémie hypoplastique du petit enfant".

BAAR : Acta Hématologica Janvier 1952, 7, 1, p 17 :

"Durée de vie des cellules rouges dans l'érythropénie".

BERNGHEIM et MOURIQUAND : Archives Françaises de Pédiatrie 1953, 10, 2, p 160 :

"Anémie ferriprive avec hypoplasie médullaire chez le nourrisson".

BLACKFAN et DIAMOND :

- American Journal of Disease of Children (Chicago) 1938, 56, 2, p 464 :

"Anémies hypoplastiques congénitales".

- Atlas of the Blood in children (New-York) 1944, p 19.

CATHIE : Archives of disease of children 1950, 25, 313 :

"L'érythrogerresis Imperfecta".

CIPOLLONI : Revista di Clinica Pediatrica 1958 :

" Sur un cas de Blackfan Diamond".

CHAPTAL : Montpellier Médical Juin 1958 :

"Un cas d'anémie de Blackfan-Diamond"

DENYS, FRANCOIS et GELDENS : Archives Françaises de Pédiatrie 1953, X, 2, 113 :

"Anémies rares".

DOAN et WRIGHT : 1946, 1, 10 :

"Blood".

DIMITROV 1958 : Article Bulgare sur les anémies aplastiques de l'enfant.

DANCING et DANOFF : Journal of Pediatrics : 1959, 54, 6, 748 :

"A propos des anémies des prématurés avec hématies marquées".

DREYFUS : Sang 1958, n° 2

" Etiologie méconnue des pancytopénies chroniques".

DUHOUX P. : Thèse à Lyon 1954 :

"Sur 2 cas d'anémie de Blackfan-Diamond".

ERNST F. : Neue Ofsterreichis che Zeitschrift fuer Kinderheirkunde - Wien

Allemagne 1959, 4, n°1, p 47:

"Sur un cas d'érythroblastopénie chronique essentielle"

ESTREN et DAMESHEK / Américan Journal of Diseases of Children 1947, 73, 671 :

"L'anémie hypoplastique familiale de l'enfant" .."Rapport de 8 cas dans 2 familles".

FONTAN, VERGER et COLL. : Semaines des Hopitaux 1959, 24, 5, 1800, p 286 :

"Sur 2 cas d'anémie hypoplastique du nourrisson".

GLANZMANN : Livre Jubilaire du Pr Rohmer (Actualités de Médecine Infantile)
Paris 1948

"L'érythroblastose essentielle".

GOURAUD L.M. : Thèse à Paris Mai 1956 n° 352 :

"Sur un cas d'anémie de Blackfan-Diamond"

GASSER : Le Sang n° 1 1955, p 6 :

"L'érythroblastopénie aigue".

HALBERTSMA : Ann. Paediatr. 171, 377, 1948.

HOYER (Danemark) : Nordisk Medecin 14, 1.097, 1942 :

"Sur un cas d'anémie arégénérative probablement congénitale d'un enfant
avec déficience des érythroblastes."

HEIKKILA et PELTONEN : Acta paediatrica (Finlande) 1959, 48, supplément, p 118

"Sur un cas d'anémie aplastique congénitale".

HANSEN H.G. : Archiv Fuer Kinderheilkunder (Stuttgart) 1959, 160, 1, p 74 :

"Sur l'érythroblastopénie essentielle chronique".

JEUNE et COLL. : Pédiatrie (Lyon) 1954, p 461 :

"Deux cas d'anémie de type Blackfan-Diamond traités avec succès par
l'A.C.T.H."

KLEMENTOVA et BRUNECKY (Tchécoslovaquie) : Ceskoslovenska Pediatrie 1959, 14, n°10,
p 869 :

"Sur 3 cas d'érythrocytose imparfaite dont 2 ont aboutis à des hémochro-
matoses par transfusions répétées".

KAWAKITA : The kumanoto Med. Journal juin 1958, p 96 (Japon) :

"Sur l'anémie arégénérative aplastique et hypoplastique au Japon".

KOHLBRY C.O. : Journal of Pediatrics 19, 1941, p 662 :

"L'anémie hypoplastique congénitale".

LELONG, JOSEPH, POLOMOVSKI : Archives Françaises de Pédiatrie 1951, 5, p 473 :

"L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique".

LORENZO (Espagne) : Archivos de Pediatria del Uruguay, novembre 1959, 30, n° 11, p 669 :

"Sur l'anémie arégénérative du nouveau-né type Kaznelson-Baar".

LANGOT Denise : Thèse Paris 1951, n° 1.220 :

"Sur 5 cas d'anémies hypoplastiques congénitales de type Blackfan-Diamond (traitées dans le Service du Pr LELONG)"

MARTONI (Bologne): Clinica Pediatrica 1958, n° 6, p 501 :

"A propos d'un cas d'anémie hypoplastique congénitale".

MARTONI et PALESI : Clinica Pediatrica 1952, 34, p 753 :

"Sur un cas d'anémie de type Blackfan-Diamond avec des considérations pathogéniques et un nouvel essai thérapeutique".

PIERRET, BRETON et COLL. : Echo médical du Nord 24, 27, n°1, 2, 1953 :

"L'anémie hypoplastique de type Blackfan-Diamond".

PENG-TA-FN (Pékin) Chinese Médical Journal 1958, 77, 4, p 360 :

"Sur l'anémie hypoplastique congénitale".

PAIMEN et VAUTHQUIST : Acta Hematologica Novembre 1950, vol. 4, n° 5, p 273 :

"Les anémies hypoplastiques permanentes".

PEARSON HOWARD et CONE (U.S.A.) : Pediatrics 1957, 19, 2, p 192 :

"Sur l'anémie hypoplastique congénitale avec publication d'un cas personnel traité par cortisone".

REVOL, JEUNE et DUHOUX (Lyon) : Le Sang, n° 6, 1956, p 572 :

"Le myélogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfance type Blackfan-Diamond - A propos de 2 cas personnels".

ROWLAND, CALVET et ROBSON : Archives of Disease in Children 1956, 31, p 177 :

"Thérapeutique par la Cortisone dans l'érythrogénèse imparfaite".

RINVIK R. : Acta Paediatrica 28, 1941, p 304 :

"Sur 2 cas d'anémie hypoplastique congénitale chez l'enfant".

RUBEL I. : Journal of Pediatrics 20, 756, 1942 :

"L'anémie hypoplastique congénitale".

RHOADS et MILLER : Amer. J. Path. 1934, 10, p 679

SYDOW G.V. (Suède) : Acta Paediatrica 30, 365, 1943 :

"L'anémie hypoplastique type Blackfan-Diamond".

SMITH Cl. : - Journal of Pediatrics 1953, 43, 4, p 457 :

"Sur l'anémie aplastique et hypoplastique chez l'enfant".

- Journal of Pediatrics 1959, 54, 5, p 609 :

"L'anémie aplastique du nourrisson et de l'enfant portant seulement sur les globules rouges".

SARROUY : - Algérie Médicale 1954, 58, 6, p 419 :

"L'anémie subaigue curable du nourrisson avec hypoplasie médullaire et hématopoïèse hépatosplénique".

- Pédiatrie (Lyon) 1955, 10, n°1 :

"L'anémie subaigue curable du nourrisson".

SARROUY, CABANNES et COLL. : Pédiatrie 1957, 45, n° 7 :

"A propos d'un cas d'anémie hypoplastique du nourrisson".

SHAHIDI et DIAMOND : A.M.A. Journal of Disease of Children, septembre 1959 :

"Traitement de l'anémie aplastique par testostérone et cortisone".

STAFFORD : Proceeding of the Royal Society of Medecine 1958, 51, n° 9, p 763 :

"L'anémie hypoplastique dans l'enfance".

SUNDAL : Acta Paediatrica 1956, 44, n° 4 Juillet, p 456 :

"Sur deux cas d'anémie hypoplastique congénitale traités avec succès par la cortisone".

TADA et COLL : Archives Françaises de Pédiatrie 1958, n° 2, p 183 :

" 1er cas publié au Japon d'anémie hypoplastique congénitale".

TODD (Londres) : Archives of disease in Childhood 1954, décembre, 29, 148, p 575 :

"Traitement d'une anémie hypoplastique causée par le chloramphénicol".

VERGER et LEGER : Archives Françaises de Pédiatrie 1953, 10, n°3, p 328 :

"Anémie hypoplastique de la première enfance".

VULLO CALOGERO (Turin) : Minerva Paediatrica 1957, vol. 9, p.1424 :

"Contributions cliniques à l'étude de l'anémie hypoplastique congénitale de Blackfan-Diamond".

VALLMAN : The medical Journal of Australia, Septembre 1956, 43, n° 13, p 488 :

"Aplasie héréditaire de la moelle portant seulement sur la série rouge".

VAN ZEBEN et VAN LOO (Leiden) : Maandschrift Voor Kinder 1954, septembre, 22, n° 9, p 290 :

"Sur un cas d'anémie hypoplastique du nourrisson portant seulement sur la série rouge et traitée par la cortisone".

ZAMAR et MARISTANY (Buenos-Aires) : Archivos Argentinos de Pediatría décembre 1957,

48, n° 6, p 335 :

"Anémies hypoplastiques et aplastiques chroniques du nourrisson.
Essai de classification et publication de 2 cas"

